



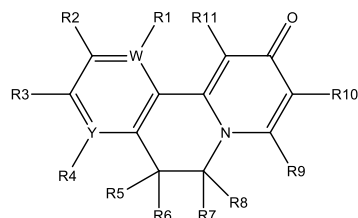
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042333
(51)^{2020.01} C07D 471/14; A61K 31/4375; A61P (13) B
31/20

(21) 1-2020-02498 (22) 05/10/2018
(86) PCT/IB2018/057767 05/10/2018 (87) WO 2019/069293 11/04/2019
(30) 62/568,633 05/10/2017 US; 62/570,509 10/10/2017 US; 62/681,146 06/06/2018 US;
62/683,859 12/06/2018 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 27/07/2020 388
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT
LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) CATALANO, John G. (US); CHONG, Pek Yoke (US); DICKSON, Hamilton D.
(ZA); LEIVERS, Martin R. (US); WEATHERHEAD, Jason Gordon (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ỨC CHẾ VIRUT VIÊM GAN B VÀ/HOẶC VIRUT VIÊM GAN D VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ NÀY

(21) 1-2020-02498

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), cụ thể là chất ức chế virus viêm gan B và/hoặc virus viêm gan D, cụ thể hơn là hợp chất mà ức chế kháng nguyên HBe và kháng nguyên HBs ở đối tượng, để điều trị bệnh nhiễm virus, và được phẩm chứa hợp chất này.



Công thức I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu dụng để điều trị HBV ở động vật, và cụ thể hơn là để điều trị HBV ở người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm gan B là bệnh virus truyền nhiễm ở ngoài đường tiêu hóa bằng vật liệu nhiễm như máu và các sản phẩm máu, kim tiêm bị nhiễm, qua đường tình dục và trực tiếp từ người mẹ mang thai bị nhiễm sang thai nhi. Ở một số vùng trên thế giới nơi mà bệnh này thường là truyền trực tiếp từ người mẹ mang thai sang thai nhi ở tuổi đầu tiên dẫn đến tỷ lệ cao cá nhân bị nhiễm trở thành người có bệnh viêm gan B mạn tính. Tổ chức y tế thế giới đã dự tính rằng trên 2 tỷ người đã bị nhiễm trên toàn thế giới, với khoảng 4 triệu ca bệnh cấp tính mỗi năm, 1 triệu ca tử vong mỗi năm, và 350-400 triệu người bị bệnh mạn tính. Khoảng 25% người mắc bệnh chết do viêm gan mạn tính, xơ gan, hoặc ung thư gan và gần 75% số người mắc bệnh mạn tính là người châu Á. Virus viêm gan B (Hepatitis B virus - HBV) là tác nhân gây ung thư đáng kể nhất thứ hai sau thuốc lá, là nguyên nhân gây ra từ 60% đến 80% toàn bộ số ca nhiễm ung thư gan tiên phát. HBV dễ lây gấp 100 lần so với HIV.

HBV được truyền nhiễm thông qua sự tiếp xúc niêm dưới da hoặc tiếp xúc ngoài đường tiêu hóa với máu, dịch cơ thể bị nhiễm, và thông qua sự giao hợp. HBV có khả năng duy trì trên bề mặt bất kỳ mà nó tiếp xúc trong khoảng một tuần, ví dụ, mặt bàn, lưỡi dao cạo, vết máu, mà không mất tính lây nhiễm. Tuy nhiên, HBV không thể đi qua da hoặc hàng rào niêm mạc. Sự truyền nhiễm đòi hỏi sự phá vỡ hàng rào này, trong đó sự phá vỡ này có thể là rất nhỏ và không đáng kể.

HBV là virus ADN được bao nhỏ thuộc họ hepadnavirus. Virus này sao chép thông qua dạng trung gian ARN bằng sự phiên mã ngược, trên thực tế điều này thể hiện chúng có liên quan đến các retrovirus, như HIV. Mặc dù sự sao chép diễn ra ở gan, virus lan truyền vào máu tại đó các protein virus và các kháng thể kháng lại chúng được phát hiện ở người bị nhiễm. HBV dễ lây nhiễm hơn gấp nhiều lần so với HIV do nồng độ virus HBV lớn hơn được phát hiện trong máu ở thời điểm xác định bất kỳ.

Sự nhiễm HBV dẫn đến sự sản xuất hai hạt khác nhau: 1) bản thân virus HBV (hoặc hạt Dane) mà chứa capsid của virus được tạo lập từ protein kháng nguyên nhân HBV (HBcAg) và được bao phủ bằng kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) và có khả năng làm tái nhiễm cho các tế bào và 2) các hạt dưới virus (subviral particles hoặc SVPs) mà là các hạt giống lipoprotein tỷ trọng cao bao gồm lipid, cholesterol, cholesterol este và các dạng nhỏ và trung bình của kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) mà không có tính chất gây nhiễm. Đối với mỗi hạt virus được tạo ra, 1000-10.000 SVPs được giải phóng vào máu. Do đó, SVPs (và protein HBsAg mà chúng mang theo) thể hiện đại đa số protein virus trong máu. Các tế bào nhiễm HBV cũng tiết sản phẩm phân giải protein hòa tan của protein trước nhân được gọi là kháng nguyên e HBV (HBV e-antigen: HBeAg).

Virus viêm gan D (HDV) sử dụng HBsAg để tạo thành cấu trúc virus của nó (Taylor, 2006, Virology, 344: 71-76) và do đó, sự nhiễm HDV có thể chỉ xảy ra ở các đối tượng mà có sự nhiễm đồng thời HBV. Mặc dù tỷ lệ nhiễm đồng thời HDV ở những người mang HBV không triệu chứng và tỷ lệ mắc bệnh gan liên quan đến HBV mạn tính là thấp ở các quốc gia có tỷ lệ nhiễm HBV thấp, nhưng có sự biến chứng đáng kể ở các đối tượng bị nhiễm HBV ở các quốc gia có tỷ lệ nhiễm HBV cao và có thể làm gia tăng tỷ lệ tiến triển của bệnh gan thành viêm gan bạo phát. Do đó, nhu cầu y tế đối với bệnh nhiễm HBV rõ ràng chưa được đáp ứng sẽ thậm chí còn gây sức ép nhiều hơn lên các đối tượng bị nhiễm đồng thời HBV/HDV.

Các phương pháp điều trị thông thường hiện nay đối với HBV bao gồm các liệu pháp miễn dịch trên cơ sở interferon hoặc thymosin $\alpha 1$ và việc ngăn chặn sự sản sinh virus bằng cách ức chế HBV polymeraza (ví dụ, “nucs”). Các chất ức chế HBV polymeraza là hữu hiệu trong việc giảm sự sản sinh virus, nhưng có ít tác dụng hoặc không có tác dụng trong việc nhanh chóng giảm mức HBsAg trong máu hoặc có thể làm giảm chậm HBsAg với việc điều trị kéo dài ở một số lượng bệnh nhân giới hạn (ví dụ trường hợp với tenofovir disoproxil fumarat). Liệu pháp miễn dịch trên cơ sở interferon có thể đạt được sự giảm cả sự sản sinh virus và sự loại bỏ sớm HBsAg ra khỏi máu nhưng chỉ ở phần trăm nhỏ số đối tượng được điều trị. Vai trò của HBsAg được chấp nhận nói chung trong máu là để cô lập các kháng thể kháng HBsAg và cho phép các hạt virus lây nhiễm thoát khỏi sự phát hiện miễn dịch, điều này dường như là một trong số các lý do tại sao sự nhiễm HBV duy trì tình trạng mạn tính. Ngoài ra, tất cả HBsAg,

HBeAg và HBcAg đều có các tính chất ức chế miễn dịch như được bàn luận dưới đây và sự duy trì các protein virus này trong máu của bệnh nhân sau khi dùng phương pháp điều trị HBV bất kỳ hiện có như được mô tả trên đây dường như là có tác động đáng kể đến việc ngăn cản bệnh nhân đạt được sự kiểm soát miễn dịch đối với sự nhiễm HBV của họ.

Mặc dù tất cả ba protein HBV sơ cấp (HBsAg, HBeAg và HBcAg) này đều có tính chất ức chế miễn dịch (xem dưới đây), nhưng HBsAg chiếm đại đa số protein HBV trong hệ thống tuần hoàn của các đối tượng bị nhiễm HBV. Ngoài ra, trong khi việc loại bỏ (thông qua sự chuyển đảo huyết thanh) HBeAg hoặc giảm virus huyết trong huyết thanh không tương quan với sự phát triển khả năng kiểm soát duy trì của việc điều trị loại bỏ nhiễm HBV, việc loại bỏ HBsAg trong huyết thanh ra khỏi máu (và việc chuyển đảo huyết thanh) ở bệnh nhiễm HBV là chỉ báo tiên lượng tuyệt vời được nhận biết rõ của đáp ứng kháng virus khi điều trị mà sẽ dẫn đến khả năng kiểm soát của việc điều trị loại bỏ nhiễm HBV (mặc dù điều này chỉ diễn ra ở tỷ lệ nhỏ bệnh nhân nhận liệu pháp miễn dịch). Do đó, mặc dù việc giảm tất cả ba protein HBV chính (HBsAg, HBeAg và HBcAg) có thể dẫn đến việc loại bỏ tối ưu tác dụng ức chế, nhưng việc loại bỏ một mình HBsAg có thể là đủ để loại bỏ lượng lớn sự ức chế virus của chức năng miễn dịch ở đối tượng bị nhiễm HBV.

Do đó, do hiện tại không có chế độ điều trị bất kỳ mà có thể khôi phục khả năng kiểm soát miễn dịch đối với HBV ở phần lớn bệnh nhân, nên cần có phương pháp điều trị hiệu quả chống lại sự nhiễm HBV và sự nhiễm đồng thời HBV/HDV mà có thể khôi phục khả năng kiểm soát miễn dịch ở phần lớn bệnh nhân.

Bệnh nhiễm virus viêm gan B, cùng với bệnh nhiễm virus viêm gan D, là vấn đề y tế tiếp diễn vì, giống như tác nhân lây nhiễm sao chép nhanh bất kỳ, tiếp tục có các đột biến mà giúp một số quần thể phụ của HBV trở nên kháng các chế độ điều trị hiện tại. Hiện tại, không có tác nhân trị liệu hữu hiệu để điều trị cho người bị nhiễm HBV và/hoặc bệnh nhiễm virus viêm gan D (Hepatitis D virus - HDV) mà dẫn đến sự chuyển đảo huyết thanh đối với virus trong cơ thể, hoặc có tác dụng giảm 90% kháng nguyên, so với các số liệu cơ sở trước khi điều trị, ở người bị nhiễm virus viêm gan B. Hiện tại, các liệu pháp đối với bệnh nhiễm HBV và/hoặc HDV mạn tính được khuyến nghị bởi Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (American Association for the Study of Liver

Diseases - AASLD) và Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (European Association for the Study of the Liver - EASL) bao gồm interferon alpha (INF α), interferon pegyl hóa alpha-2a (Peg-IFN2a), entecavir, và tenofovir. Tuy nhiên, liệu pháp interferon điển hình là 48 tuần và dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng và không mong muốn, và sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg, 24 tuần sau khi dùng liệu pháp đã dừng lại, chỉ nằm trong khoảng từ 27 đến 36%. Sự chuyển đổi huyết thanh của HBsAg thậm chí thấp hơn – chỉ 3% thấy được ngay sau khi việc điều trị ngừng lại, với sự gia tăng đến 12% sau 5 năm.

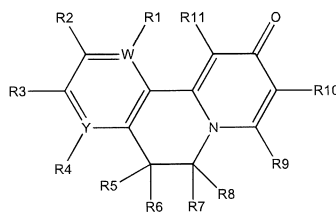
Các liệu pháp nucleosit và nucleotit entecavir và tenofovir là thành công trong việc giảm tải lượng virus, nhưng tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg và tỷ lệ mất HBsAg thậm chí còn thấp hơn các tỷ lệ thu được khi sử dụng liệu pháp INF α . Các liệu pháp tương tự khác, bao gồm lamivudin (3TC), telbivudin (LdT), và adefovir cũng được sử dụng, nhưng đối với các liệu pháp nucleosit/nucleotit nói chung, sự xuất hiện tính kháng làm giới hạn hiệu lực điều trị.

Nghiên cứu lâm sàng gần đây đã phát hiện mối tương quan giữa sự chuyển đổi huyết thanh và sự giảm HBeAg (Fried et al (2008) *Hepatology* 47:428) và sự giảm HBsAg (Moucari et al (2009) *Hepatology* 49:1151). Sự giảm mức kháng nguyên có thể đã cho phép kiểm soát miễn dịch đối với sự nhiễm HBV vì các mức kháng nguyên cao được cho là gây ra sự dung nạp miễn dịch. Các liệu pháp nucleosit hiện tại đối với HBV có khả năng giảm đột ngột mức HBV trong huyết thanh nhưng có ít tác động tới các mức HBeAg và HBsAg. Liệu pháp đối nghĩa khác với liệu pháp nucleosit ở chỗ nó có thể trực tiếp hướng đích các sản phẩm phiên mã đối với các kháng nguyên và nhờ đó giảm các mức HBeAg và HBsAg trong huyết thanh. Nhưng liệu pháp đối nghĩa là đắt đỏ và đòi hỏi sự phân phát trong tĩnh mạch.

Do đó, trong lĩnh vực này cần khám phá và phát triển các liệu pháp kháng virus mới. Cụ thể hơn là, cần có các liệu pháp kháng HBV mới có khả năng gia tăng tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg và HBsAg. Các chỉ thị huyết thanh này là dấu hiệu chỉ báo sự kiểm soát miễn dịch đối với sự nhiễm HBV và dẫn đến tiên lượng bệnh cải thiện, tức là ngăn ngừa bệnh gan và sự tiến triển đến xơ gan, ngăn ngừa suy gan, ngăn ngừa ung thư tế bào gan (hepatocellular cancer - HCC), ngăn ngừa bệnh gan liên quan đến cấy ghép, và ngăn ngừa tử vong.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phương án của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



Công thức I

trong đó

W và Y độc lập là C hoặc N, với điều kiện là W và Y không cùng là C;

trong đó

nếu W là C, thì R¹ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²; và

nếu Y là C, thì R⁴ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²;

trong đó

nếu W là N, thì R¹ không có mặt; và

nếu Y là N, thì R⁴ không có mặt;

R² và R³ độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy

được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-OR^{12}$; R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh này tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$;

hoặc R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22'}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và/hoặc $R^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^9 là liên kết, hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của chúng;

hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol;

R^{11} là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{12} là hydro; alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế;

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và $R^{14'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, aminoalkyl, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cacbonyl, carboxamit, amit; hoặc R^{13} và $R^{13'}$ hoặc R^{14} và $R^{14'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và $R^{16'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{15} và $R^{15'}$ hoặc R^{16} và $R^{16'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

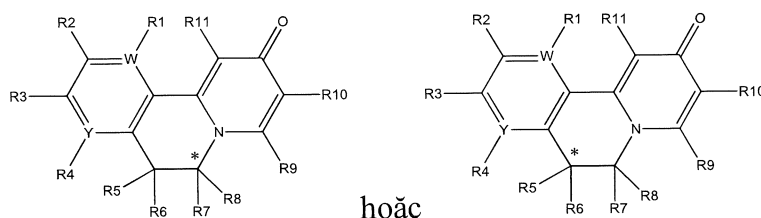
R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và $R^{18'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{17} và R^{18} hoặc $R^{17'}$ và $R^{18'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{19} , $R^{19'}$ và $R^{19''}$ độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; và

R^{20} và R^{21} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon, hoặc R^{20} và R^{21} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành pyrolidinyl không được thế, piperidinyl không được thế, hoặc morpholinyl không được thế; hoặc tạo thành pyrolidinyl được thế carboxyl, piperidinyl được thế carboxyl hoặc morpholinyl được thế carboxyl; và

R^{22} và $R^{22'}$ độc lập được chọn từ hydro, oxy, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, bao gồm C_{1-6} alkylimidizol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltriazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; $-\text{COR}^{19}$, $-\text{COOR}^{19'}$, $-\text{CSOR}^{19''}$, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức IA hoặc công thức IB:



Công thức IA

Công thức IB

trong đó

C^* là nguyên tử cacbon tâm lập thể mà có cấu hình là (R) hoặc (S);

W và Y độc lập là C hoặc N, với điều kiện là W và Y không cùng là C;

trong đó nếu W là C, thì R^1 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrolidinyl, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl, $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})\text{N}-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-\text{OR}^{12}$; và

nếu Y là C, thì R⁴ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidiny, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²;

trong đó

nếu W là N, thì R¹ không có mặt; và

nếu Y là N, thì R⁴ không có mặt;

R² và R³ độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidiny, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²;

R⁵ và R⁶ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, -C_xH_{2x}-phenyl hoặc -O-C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R⁷ và R⁸ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl, -C_xH_{2x}-phenyl hoặc -O-C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh này tùy ý được thế bằng R¹³, R^{13'}, R¹⁴ và/hoặc R^{14'};

hoặc R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại này trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22i}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và/hoặc $R^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22i}$;

R^9 là liên kết, hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của chúng;

hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol;

R^{11} là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{12} là hydro; alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế;

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và $R^{14'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, aminoalkyl, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cacbonyl, carboxamit, amit; hoặc R^{13} và $R^{13'}$ hoặc R^{14} và $R^{14'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22i}$;

R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và $R^{16'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{15} và $R^{15'}$ hoặc R^{16} và $R^{16'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và $R^{18'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{17} và R^{18} hoặc $R^{17'}$ và $R^{18'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{19} , $R^{19'}$ và $R^{19''}$ độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; và

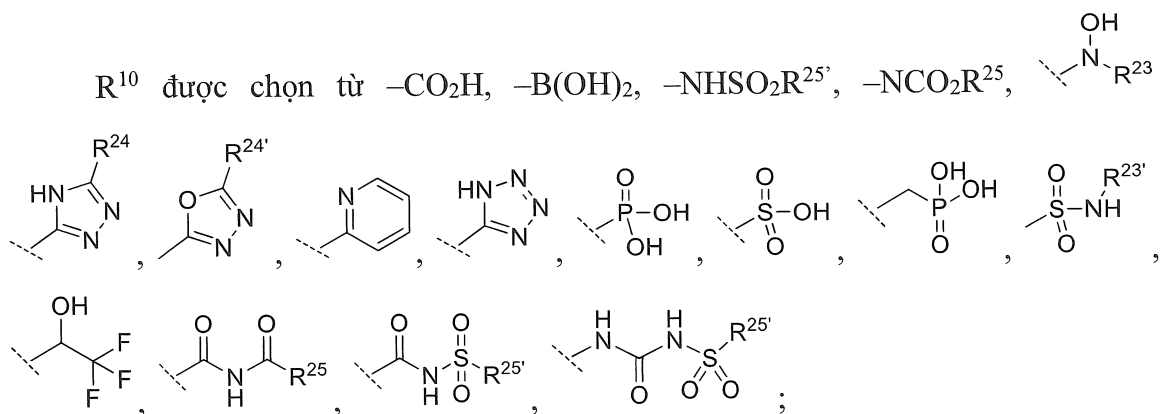
R^{20} và R^{21} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon, hoặc R^{20} và R^{21} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành pyrrolidinyl không được thế, piperidinyl không được thế, hoặc morpholinyl không được thế; hoặc tạo thành pyrrolidinyl được thế carboxyl, piperidinyl được thế carboxyl hoặc morpholinyl được thế carboxyl; và

R^{22} và $R^{22'}$ độc lập được chọn từ hydro, oxy, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, bao gồm C_{1-6} alkylimidizol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltriazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; $-COR^{19}$, $-COOR^{19'}$, $-CSOR^{19''}$, $-CONR^{20}R^{21}$,

hoặc muối được dụng của chúng.

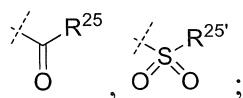
Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, bao gồm các muối và các tiền được chất của chúng,

trong đó



trong đó

R^{23} và $R^{23'}$ độc lập được chọn từ H, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,



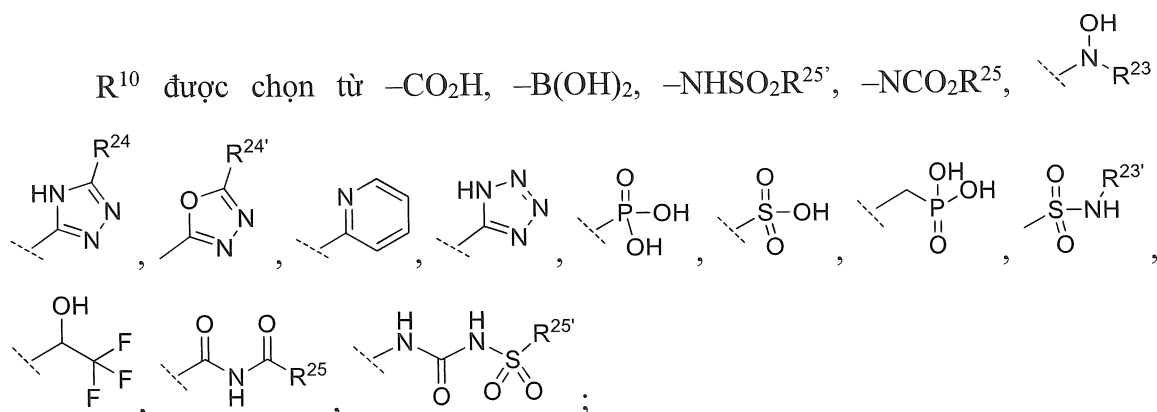
R^{24} và $R^{24'}$ độc lập được chọn từ H, hydroxyl, amino hoặc amino được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, thiol hoặc thioalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; và

R^{25} và $R^{25'}$ độc lập được chọn từ H, OH, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế và heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, bao gồm các muối và các tiền dược chất của chúng, trong đó

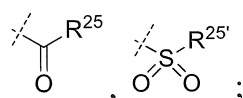
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 và R^{11} là như được mô tả ở đây;

R^8 là isopropyl; và



trong đó

R^{23} và $R^{23'}$ độc lập được chọn từ H, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,



R^{24} và $R^{24'}$ độc lập được chọn từ H, hydroxyl, amino hoặc amino được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, thiol hoặc thioalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; và

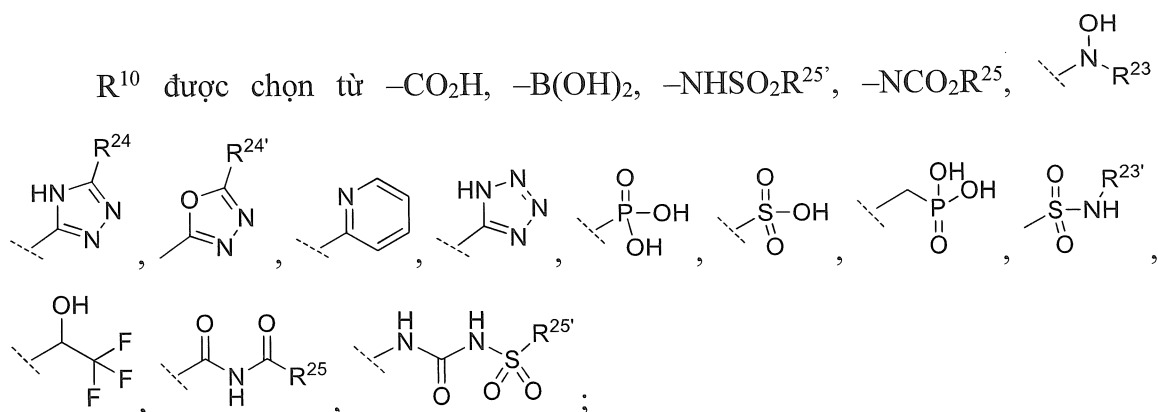
R^{25} và $R^{25'}$ độc lập được chọn từ H, OH, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế và heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, bao gồm các muối và các tiền dược chất của chúng, trong đó

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 và R^{11} là như được mô tả;

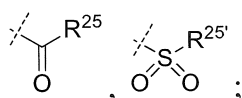
R^5 , R^6 và R^7 là H;

R^8 là isopropyl;



trong đó

R^{23} và $R^{23'}$ độc lập được chọn từ H, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế,



R^{24} và $R^{24'}$ độc lập được chọn từ H, hydroxyl, amino hoặc amino được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, thiol hoặc thioalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; và

R^{25} và $R^{25'}$ độc lập được chọn từ H, OH, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế và heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; hoặc muối được dụng của chúng.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm viêm gan B hoặc bệnh nhiễm đồng thời viêm gan B/viêm gan D, cụ thể là phương pháp để điều trị bệnh nhiễm viêm gan B hoặc bệnh nhiễm đồng thời viêm gan B/viêm gan D ở người, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức I, IA hoặc IB như được mô tả ở đây.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm viêm gan B hoặc bệnh nhiễm đồng thời viêm gan B/viêm gan D, cụ thể là phương pháp để điều trị bệnh nhiễm viêm gan B hoặc bệnh nhiễm đồng thời viêm gan B/viêm gan D ở người, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng tác nhân được dụng thứ nhất

chứa hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, kết hợp với tác nhân được dụng thứ hai mà kích thích chức năng miễn dịch và tác nhân được dụng thứ ba chứa hợp chất kháng virus.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng hợp chất có công thức I, IA hoặc IB như được mô tả ở đây làm ức chế sự giải phóng của kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), protein kháng nguyên nhân HB (HBcAg), và/hoặc protein trước nhân viêm gan B được biết như là kháng nguyên e-kháng nguyên HBV (HBeAg) ra khỏi các tế bào gan bị nhiễm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các phương án của sáng chế thể hiện các hợp chất mà ức chế các mức kháng nguyên HBe và/hoặc HBs ở đối tượng bị nhiễm virus viêm gan B, và do đó là hữu dụng để điều trị sự nhiễm virus viêm gan B ở người, và bệnh và các triệu chứng đi kèm với sự nhiễm virus này. Các dấu hiệu nêu trên của sáng chế sẽ được hiểu một cách dễ dàng hơn bằng việc tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây, có tham khảo đến các bảng kèm theo, trong đó:

Bảng 1 là danh sách các hợp chất có công thức I được mô tả ở đây.

Bảng 2 là danh sách các nhóm thế R^{10} đối với các hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây.

Bảng 3 là bảng tổng kết thử nghiệm ELISA tế bào HepAD38 – HBsAg ELISA và thử nghiệm tính độc hại tế bào thể hiện các giá trị EC_{50} được đo đối với các hợp chất thử nghiệm kháng lại các kháng nguyên HBs (HBsAg).

Mô tả chi tiết sáng chế

Bản mô tả này đề cập đến các phương án khác nhau liên quan đến các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp. Các phương án khác nhau mô tả ở đây dự định đề cập đến nhiều ví dụ minh họa và không nên hiểu là những phần mô tả về các loại khác. Tốt hơn cần lưu ý rằng, phần mô tả về các phương án khác nhau nêu ra ở đây có thể có phạm vi trùng lặp nhau. Các phương án thảo luận ở đây chỉ mang tính minh họa và không có ý định giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án thực hiện cụ thể và không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng

chế. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ tiếp sau, có viện dẫn đến một số thuật ngữ mà được xác định là có nghĩa như sau.

Như được sử dụng ở đây trừ khi được nêu rõ theo cách khác, "alkyl" để chỉ nhóm hydrocarbyl béo no hóa trị một có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon và, theo một số phương án, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkyl" bao gồm, ví dụ, các nhóm hydrocarbyl mạch thẳng và mạch nhánh như methyl (CH_3-), ethyl (CH_3CH_2-), *n*-propyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropyl ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), *n*-butyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isobutyl ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$), *sec*-butyl ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$), *t*-butyl ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$), *n*-pentyl ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), và neopentyl ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$). Các nhóm alkyl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

"Alkoxy" hoặc "alkoxyl" để chỉ nhóm -O-alkyl trong đó alkyl được định nghĩa ở đây. Alkoxy bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *t*-butoxy, *sec*-butoxy, *n*-pentoxy, morpholinylpropoxy, piperidinyletoxy. Các nhóm alkoxyl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

"Amino" để chỉ nhóm $-\text{NR}^a\text{R}^b$ trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, alkyl hoặc alkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, và trong đó R^a và R^b tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành nhóm dị vòng. Nếu R^a là hydro và R^b là alkyl, thì nhóm amino đôi khi được đề cập ở đây là alkylamino hoặc aminoalkyl. Nếu R^a và R^b là alkyl, thì nhóm amino đôi khi được đề cập ở đây là dialkylamino. Nếu đề cập đến amino được thế một lần thì có nghĩa là R^a hoặc R^b là hydro nhưng không phải cả hai. Nếu amino được thế hai lần thì có nghĩa là cả R^a và R^b đều không là hydro.

"Aryl" để chỉ nhóm thơm có từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại trên vòng và có một vòng duy nhất (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, naphthyl hoặc antryl). Đối với các hệ nhiều vòng, bao gồm các hệ vòng ngưng tụ, có cầu, và hệ vòng spiro có các vòng thơm và không thơm mà không có nguyên tử khác loại trên vòng, thuật ngữ "Aryl" hoặc "Ar" áp dụng khi điểm gắn kết là tại nguyên

tử cacbon thơm (ví dụ, 5,6,7,8 tetrahydronaphtalen-2-yl là nhóm aryl vì điểm gắn kết của nó là tại vị trí số 2 của vòng phenyl thơm). Các nhóm aryl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

“Xycloalkyl” để chỉ nhóm vòng bão hòa hoặc một phần bão hòa có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại trên vòng và có một vòng hoặc nhiều vòng bao gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có cầu, và hệ vòng spiro. Đối với các hệ nhiều vòng có các vòng thơm và không thơm mà không có nguyên tử khác loại trên vòng, thuật ngữ “xycloalkyl” áp dụng khi điểm gắn kết là tại nguyên tử cacbon không thơm (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-5-yl). Thuật ngữ “xycloalkyl” bao gồm các nhóm xycloalkenyl, như xyclohexenyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, ví dụ, adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclooctyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl mà bao gồm hệ nhiều vòng bixycloalkyl là bixyclohexyl, bixyclopentyl, bixyclooctyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

“Halo” hoặc “halogen” để chỉ flo, clo, bromo, và iot.

“Haloalkyl” để chỉ sự thế các nhóm alkyl bằng 1 đến 9 (ví dụ, nếu nhóm alkyl có 3 nguyên tử cacbon, như nhóm t-butyl được thế hoàn toàn bằng halogen) hoặc theo một số phương án từ 1 đến 3 nhóm halo (ví dụ, triflometyl).

“Hydroxy” hoặc “hydroxyl” để chỉ nhóm -OH.

“Heteroaryl” để chỉ nhóm thơm có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon và 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, phospho, silic và bo, và bao gồm vòng đơn (ví dụ imidazolyl) và các hệ nhiều vòng (ví dụ benzimidazol-2-yl và benzimidazol-6-yl). Đối với các hệ nhiều vòng, bao gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có cầu, và hệ vòng spiro có các vòng thơm và không thơm, thuật ngữ “heteroaryl” áp dụng nếu có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và điểm gắn kết là tại nguyên tử của vòng thơm (ví dụ 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl và 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl). Theo một số phương án, nguyên tử nitơ và/hoặc lưu huỳnh trên vòng của nhóm heteroaryl tùy ý được oxy hóa để tạo ra các gốc N-oxit ($N \rightarrow O$), sulfinyl, hoặc sulfonyl.

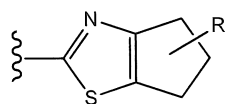
Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, imidazolyl, imidazolynyl, isoxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, purinyl, phthalazyl, naphtyl, naphtylpyridyl, oxazolyl, quinolyl, benzofuranyl, tetrahydrobenzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, indolyl, isoindolyl, indolizynyl, dihydroindolyl, indazolyl, indolynyl, benzoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinolizyl, quianazolyl, quinoxalyl, tetrahydroquinolynyl, isoquinolyl, quinazolinonyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzothienyl, benzopyridazinyl, pteridinyl, carbazolyl, carbolynyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, và phthalimidyl. Các nhóm heteroaryl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

“Nhóm dị vòng” hoặc “dị vòng” hoặc “heteroxycloalkyl” hoặc “heteroxyclyl” để chỉ nhóm vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có từ 1 đến 14 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, phospho hoặc oxy và bao gồm vòng đơn và các hệ nhiều vòng bao gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có cầu, và hệ vòng spiro. Đối với các hệ nhiều vòng có các vòng thơm và/hoặc không thơm, các thuật ngữ “nhóm dị vòng”, “dị vòng”, “heteroxycloalkyl”, hoặc “heteroxyclyl” áp dụng khi có ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng và điểm gắn kết là tại nguyên tử của vòng không thơm (ví dụ 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-yl, và decahydroquinolin-6-yl). Theo một phương án, (các) nguyên tử nitơ, phospho và/hoặc lưu huỳnh của nhóm dị vòng tùy ý được oxy hóa để tạo ra các gốc N-oxit, phosphinan oxit, sulfinyl, sulfonyl. Cụ thể hơn, heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidon-1-yl, morpholynyl, và pyrrolidinyl. Tiền tố chỉ số nguyên tử cacbon (ví dụ, C₃-C₁₀) để chỉ tổng số nguyên tử cacbon trong phần của nhóm heteroxyclyl không kể số nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxyclyl hoặc heteroxycloalkyl cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

Ví dụ về nhóm dị vòng và nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, pyridon, indolizin, isoindol, indol, dihydroindol, indazol, purin, quinolizin, isoquinolin, quinolin,

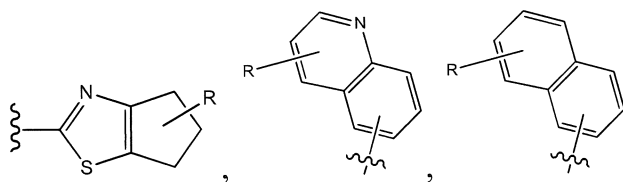
phthalazin, naphthylpyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, pteridin, carbazol, carbolin, phenanthridin, acridin, phenanthrolin, isothiazol, phenazin, isoxazol, phenoxazin, phenothiazin, imidazolidin, imidazolin, naphthalen, oxazol, oxopyrolidin, piperidin, piperazin, indolin, phthalimit, quinolin, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen, thiazol, xyclopentathiazol, thiazolidin, thiophen, benzo[b]thiophen, morpholin, thiomorpholin (còn được gọi là thiamorpholin), piperidin, pyrolidin, và tetrahydrofuranyl.

“Nhóm dị vòng ngưng tụ” hoặc “heteroxyclyl ngưng tụ” để chỉ nhóm thể vòng có 3 đến 10 cạnh được tạo thành bằng cách thay thế hai nguyên tử hydro ở các nguyên tử cacbon khác nhau trong cấu trúc vòng xycloalkyl, như được minh họa bằng cấu trúc xyclopentathiazol dưới đây:



. Các nhóm heteroxyclyl ngưng tụ cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

“Aryl ngưng tụ và heteroaryl ngưng tụ” để chỉ cấu trúc aryl hoặc cấu trúc heteroaryl 5 đến 6 cạnh được ngưng tụ với vòng aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl có 5 đến 6 cạnh ở các nguyên tử cacbon khác nhau trong cấu trúc aryl hoặc cấu trúc heteroaryl, mà có thể được thế ở một trong số các nguyên tử cacbon trong aryl ngưng tụ hoặc heteroaryl ngưng tụ và được kết nối với phân tử lõi ở nguyên tử cacbon khác, như được minh họa bằng các cấu trúc xyclopentylthiazol, quinolin hoặc naphthalen dưới đây:



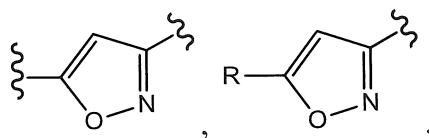
. Các nhóm aryl ngưng tụ và heteroaryl ngưng tụ cũng có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, alkoxy, amino, aminoalkyl, thiol, thioalkyl, aryl, heteroaryl, halo hoặc haloalkyl.

“Hợp chất”, “các hợp chất”, “hóa chất”, và “các hóa chất” như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất được bao hàm bởi các công thức tổng quát được bộc lộ ở đây, phân nhóm bất kỳ của các công thức tổng quát đó, và các dạng bất kỳ của các hợp chất trong

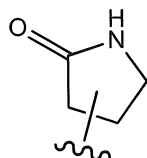
công thức tổng quát và công thức bán tổng quát, bao gồm các raxemat, các chất đồng phân lập thể, và các tautome (dạng hỗ biến) của hợp chất hoặc các hợp chất này.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” có nghĩa là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh và bao gồm dạng oxy hóa bất kỳ của nitơ, như $N(O)$ $\{N^+—O^-\}$ và lưu huỳnh như $S(O)$ và $S(O)_2$, và dạng được tạo bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ.

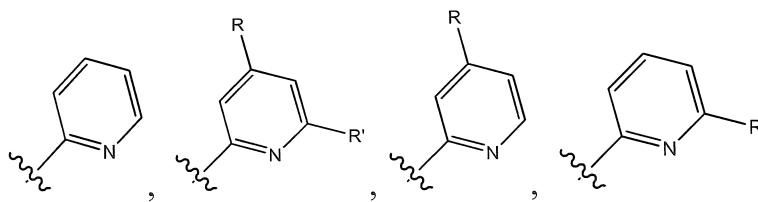
”Oxazol” và “oxazolyl” chỉ vòng dị vòng 5 cạnh chứa các nguyên tử khác loại là một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy và còn chứa ba nguyên tử cacbon và có thể được thế ở một trong ba nguyên tử cacbon và có thể được kết nối với phân tử khác ở một nguyên tử cacbon khác trong ba nguyên tử cacbon này, như được minh họa bằng cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc dưới đây, trong đó các nhóm oxazolidinon được thể hiện ở đây được liên kết với phân tử gốc, mà được biểu thị bằng đường hình sóng trong liên kết với phân tử gốc:



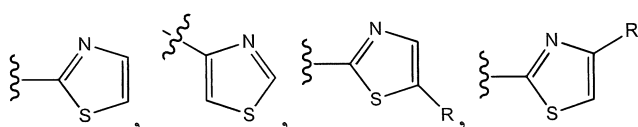
“Oxopyrolidin” và “oxopyrolidinyl” được dùng để chỉ vòng dị vòng 5 cạnh chứa nitơ và 4 nguyên tử cacbon mà được thế ở một trong số các nguyên tử cacbon này trong vòng dị vòng bằng cacbonyl và có thể được kết nối với nhóm thế khác ở nguyên tử cacbon khác trong vòng dị vòng, như được minh họa bằng cấu trúc dưới đây:



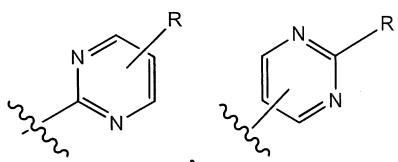
“Pyridin” và “pyridinyl” được dùng để chỉ vòng heteroaryl có 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ và 5 nguyên tử cacbon mà cũng có thể được thế ở một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon trong vòng heteroaryl, và có thể được kết nối với nhóm thế khác ở nguyên tử cacbon khác trong vòng heteroaryl, như được minh họa bằng các cấu trúc dưới đây:



“Thiazol” và “thiazolyl” được dùng để chỉ heteroaryl 5 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh và một nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl và 3 nguyên tử trong vòng heteroaryl mà có thể cũng được thế ở một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon trong vòng heteroaryl, và có thể được kết nối với nhóm thế khác ở nguyên tử cacbon khác trong vòng heteroaryl, như được minh họa bằng các cấu trúc dưới đây:



“Pyrimidin” và “pyrimidinyl” được dùng để chỉ vòng heteroaryl 6 cạnh chứa hai nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl và 4 nguyên tử cacbon trong vòng heteroaryl mà có thể được thế ở một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon trong vòng heteroaryl, và có thể được kết nối với nhóm thế khác ở nguyên tử cacbon khác trong vòng heteroaryl, như được minh họa bằng các cấu trúc dưới đây:



“Raxemat” được dùng để chỉ hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh. Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có công thức I, hoặc các muối được dụng của chúng, được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh trong đó tất cả các nguyên tử cacbon không đối xứng được đề cập là dưới dạng một cấu hình. Nói chung, viện dẫn đến hợp chất hoặc muối được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh có nghĩa là chỉ ra rằng chất đồng phân đối ảnh cụ thể sẽ chiếm trên 50% theo khối lượng trên tổng khối lượng của tất cả các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất hoặc muối này.

“Solvat” hoặc “các solvat” của hợp chất được dùng để chỉ các hợp chất, như được định nghĩa trên đây, mà được gắn kết với một lượng dung môi có tính tỷ lệ hóa học hoặc không tỷ lệ hóa học-. Các solvat của một hợp chất bao gồm các solvat của tất

cả các dạng của hợp chất đó. Theo các phương án nhất định, các dung môi là dễ bay hơi, không độc-, và/hoặc chấp nhận được để dùng cho người với lượng nhỏ. Các solvat thích hợp chứa nước.

“Chất đồng phân lập thể” hoặc “các chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất mà khác nhau về mặt không đối xứng của một hoặc nhiều tâm lập thể. Các chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang.

“Tautome” được dùng để chỉ các dạng luôn phiên nhau của hợp chất mà khác nhau ở vị trí của proton, chẳng hạn như các tautome enol-keto và imin-enamin, hoặc các dạng tautome của các nhóm heteroaryl chứa nguyên tử trên vòng được gắn với cả gốc -NH- trên vòng và gốc =N- trên vòng như các pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol, và tetrazol.

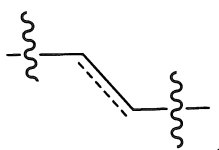
“Thio” hoặc “thiol” được dùng để chỉ nhóm -SR trong đó R được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, dị vòng. Nếu R là H thì nhóm thio đôi khi được đề cập ở đây là nhóm thiol, và nếu R là alkyl thì nhóm thio đôi khi được đề cập ở đây là nhóm thioalkyl hoặc alkylthio. Nguyên tử lưu huỳnh có thể còn được liên kết với nguyên tử cacbon khác hoặc nguyên tử khác trong cùng phân tử để tạo thành nhóm dị vòng.

“Muối được dụng” được dùng để chỉ các muối được dụng thu được từ nhiều ion trái dấu hữu cơ và vô cơ đã biết đến một cách rộng rãi trong lĩnh vực và bao gồm, chỉ để ví dụ, natri, kali, canxi, magie, amoni, và tetraalkylamoni, và nếu phân tử chứa chức bazơ, các muối của các axit hữu cơ hoặc vô cơ, như hydroclorua, hydrobromua, format, tartrat, mesylat, axetat, maleat, và oxalat. Các muối thích hợp bao gồm các muối được mô tả trong P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

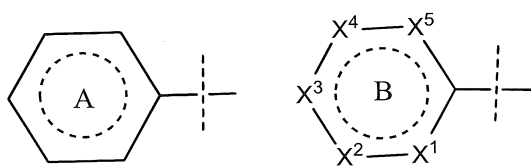
“Bệnh nhân” hoặc “đối tượng” được dùng để chỉ động vật có vú và bao gồm người và động vật có vú không phải là người.

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” bệnh ở bệnh nhân được dùng để chỉ 1) việc ngăn ngừa bệnh để không diễn ra ở bệnh nhân mà được quyết định trước hoặc chưa biểu hiện các triệu chứng của bệnh; 2) ức chế bệnh hoặc kìm hãm sự phát triển của bệnh; hoặc 3) làm thuyên giảm hoặc làm thoái triển bệnh.

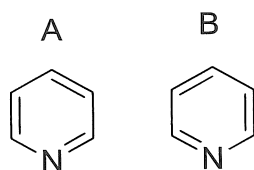
Bất cứ khi nào các đường nét đứt xuất hiện liền kề với các liên kết đơn được biểu thị bằng các đường nét liền, thì đường nét đứt này thể hiện liên kết đôi tùy ý ở vị trí đó. Tương tự, bất cứ khi nào đường tròn nét đứt xuất hiện trong các cấu trúc vòng được biểu thị bởi các đường nét liền hoặc các đường tròn nét liền, thì các đường tròn nét đứt này thể hiện một đến ba liên kết đôi tùy ý được sắp xếp theo hóa trị hợp lý của chúng có tính đến liệu vòng này có các sự thể tùy ý bất kỳ xung quanh vòng như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, đường nét đứt trong cấu trúc dưới đây có thể hoặc là biểu thị liên kết đôi ở vị trí đó hoặc là biểu thị liên kết đơn ở vị trí đó:



Tương tự, vòng A dưới đây có thể là vòng xyclohexyl mà không có liên kết đôi bất kỳ hoặc nó cũng có thể là vòng phenyl có ba liên kết đôi được sắp xếp ở vị trí bất kỳ mà vẫn thể hiện hóa trị thích hợp đối với vòng phenyl. Tương tự, trong vòng B dưới đây, bất kỳ trong số X^1 - X^5 có thể được chọn từ: C, CH, hoặc CH_2 , N, hoặc NH, và đường tròn nét đứt có nghĩa là vòng B có thể là vòng xyclohexyl hoặc vòng phenyl hoặc dị vòng chứa N mà không có liên kết đôi hoặc vòng heteroaryl chứa N với một đến ba liên kết đôi được sắp xếp ở vị trí bất kỳ mà vẫn thể hiện hóa trị thích hợp:

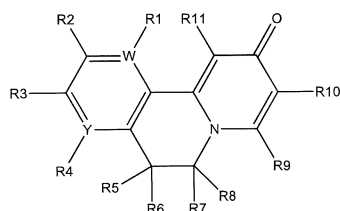


Nếu các hợp chất cụ thể hoặc các công thức tổng quát được vẽ mà có các vòng thơm, chẳng hạn như các vòng aryl hoặc heteroaryl, thì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng vị trí thơm cụ thể của các liên kết đôi bất kỳ là hỗn hợp của các vị trí tương đương ngay cả khi chúng được vẽ ở các vị trí khác nhau từ hợp chất này sang hợp chất khác hoặc từ công thức này sang công thức khác. Ví dụ, trong hai vòng pyridin (A và B) dưới đây, các liên kết đôi được vẽ ở các vị trí khác nhau, tuy nhiên chúng đều được biết là cùng cấu trúc và hợp chất:



Trừ khi có chỉ định khác, danh pháp của các nhóm thế là không được xác định một cách rõ ràng trong bản mô tả này, có được bằng cách gọi tên phần cuối của nhóm chức sau nhóm chức liền kề hướng tới điểm gắn kết. Ví dụ, nhóm thế “arylalkyloxycarbonyl” được dùng để chỉ nhóm (aryl)-(alkyl)-O-C(O)-. Trong thuật ngữ như “-C(R^x)₂”, cần hiểu rằng hai nhóm R^x này có thể là giống nhau hoặc chúng có thể là khác nhau nếu R^x được định nghĩa là có nhiều hơn một đặc tính khả dĩ. Ngoài ra, các nhóm thế nhất định được vẽ dưới dạng -R^xR^y, trong đó “-” biểu thị liên kết liền kề với phân tử gốc và R^y là phần cuối cùng của nhóm chức. Tương tự, cần hiểu rằng các định nghĩa nêu trên không được dự tính là bao gồm các kiểu thế không cho phép (ví dụ, methyl được thế bằng 5 nhóm flo). Các kiểu thế không cho phép như vậy đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc tiền dược chất của chúng,



Công thức I

trong đó

W và Y độc lập là C hoặc N, với điều kiện là W và Y không cùng là C;

trong đó

nếu W là C, thì R¹ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-

phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-OR^{12}$; và

nếu Y là C, thì R^4 là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidiny, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-OR^{12}$;

trong đó

nếu W là N, thì R^1 không có mặt; và

nếu Y là N, thì R^4 không có mặt;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidiny, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-OR^{12}$;

R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng

heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng R¹³, R^{13'}, R¹⁴ và/hoặc R^{14'};

hoặc R⁶ và R⁷ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ và/hoặc R^{16'}, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR²⁰ và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR²², O, S, SR²² và SR²²R²²ⁱ;

hoặc R⁷ và R⁸ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ và/hoặc R^{18'}, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ;

R⁹ là liên kết, hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, -C_xH_{2x}-phenyl hoặc -O-C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R¹⁰ là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của chúng;

hoặc R⁹ là liên kết và R⁹ và R¹⁰ cùng nhau tạo thành vòng oxaborol;

R¹¹ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl, heteroaryl, -C_xH_{2x}-phenyl hoặc -O-C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R¹² là hydro; alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế;

R¹³, R^{13'}, R¹⁴ và R^{14'} độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, aminoalkyl, xyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, cacbonyl, carboxamit, amit; hoặc R¹³ và R^{13'} hoặc R¹⁴ và R^{14'} cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C₁₋₆alkyl,

C₃₋₈xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl hoặc C₁₋₆alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ;

R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ và R^{16'} độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C₁₋₆alkyl, hoặc C₁₋₆alkoxy; hoặc R¹⁵ và R^{15'} hoặc R¹⁶ và R^{16'} cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl hoặc C₁₋₆alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ;

R¹⁷, R¹⁷ⁱ, R¹⁸ và R^{18'} độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C₁₋₆alkyl, hoặc C₁₋₆alkoxy; hoặc R¹⁷ và R¹⁸ hoặc R¹⁷ⁱ và R^{18'} cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl hoặc C₁₋₆alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R²²ⁱ;

R¹⁹, R^{19'} và R^{19''} độc lập là hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, phenyl, C₁₋₆alkylimidizol, C₁₋₆alkyltriazol, C₁₋₆alkyltetrazol, C₁₋₆alkylthiazol, C₁₋₆alkyloxazol, C₁₋₆alkyldioxazol; C₁₋₆alkyloxazolidon; và

R²⁰ và R²¹ độc lập là hydro, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈xycloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, phenyl, C₁₋₆alkylimidizol, C₁₋₆alkyltriazol, C₁₋₆alkyltetrazol, C₁₋₆alkylthiazol, C₁₋₆alkyloxazol, C₁₋₆alkyldioxazol; C₁₋₆alkyloxazolidon, hoặc R²⁰ và R²¹ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành pyrrolidinyl không được thế, piperidinyl không được thế, hoặc morpholinyl không được thế; hoặc tạo thành pyrrolidinyl được thế carboxyl, piperidinyl được thế carboxyl hoặc morpholinyl được thế carboxyl; và

R²² và R^{22'} độc lập được chọn từ hydro, oxy, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkyl được thế, C₁₋₆alkoxy hoặc C₁₋₆alkoxy được thế, C₃₋₈xycloalkyl hoặc C₃₋₈xycloalkyl được thế, C₂₋₆alkenyl hoặc C₂₋₆alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, bao gồm C₁₋₆alkylimidizol được thế hoặc không được thế, C₁₋₆alkyltriazol được thế hoặc không được thế, C₁₋₆alkyltetrazol, C₁₋₆alkylthiazol, C₁₋₆alkyloxazol được thế hoặc không được thế, C₁₋₆alkyldioxazol; C₁₋₆alkyloxazolidon; -COR¹⁹, -COOR^{19'}, -CSOR^{19''}, -CONR²⁰R²¹,

hoặc muối được dụng của chúng.

Một phương án cụ thể đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, trong đó:

R^1 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, pyrrolidinyl, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc C_{1-6} alkyl được thế halogen, C_{1-6} alkoxy không được thế hoặc C_{1-6} alkoxy được thế halogen; C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl được thế halogen; heteroxycloalkyl một vòng chứa N, pyrrolidinyl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc $-OR^{12}$;

R^2 và R^3 độc lập là OR^{12} ;

R^4 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, pyrrolidinyl, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc C_{1-6} alkyl được thế halogen, C_{1-6} alkoxy không được thế hoặc C_{1-6} alkoxy được thế halogen; C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl được thế halogen; heteroxycloalkyl một vòng chứa N, pyrrolidinyl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc $-OR^{12}$;

R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22'}$; R^{11} là hydro; R^{12} là như được mô tả ở đây; và R^{15} và R^{16} hoặc $R^{15'}$ và $R^{16'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, R^9 là như được mô tả ở đây và R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol; hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án cụ thể khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, R^9 là như được mô tả ở đây và R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol; và R^{12} là C_{1-6} alkyl không được thế; hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án cụ thể khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, trong đó W và Y là như được mô tả ở đây, R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập là OR^{12} ; R^9 là như được mô tả ở đây và R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol; và R^{12} là như được mô tả ở đây; hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol.

Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó

W và Y là như được mô tả ở đây;

R^1 và R^4 , là như được mô tả;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, thio, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế; C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế; C_{2-8} alkenyl hoặc C_{2-8} alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, hoặc $-OR^{12}$;

R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-8} alkenyl hoặc C_{2-8} alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-8} alkenyl hoặc C_{2-8} alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng

heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng R^{13} , $\text{R}^{13'}$, R^{14} và/hoặc $\text{R}^{14'}$;

hoặc R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $\text{R}^{15'}$, R^{16} và/hoặc $\text{R}^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $\text{R}^{17'}$, R^{18} và/hoặc $\text{R}^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$;

R^9 là liên kết, hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của chúng;

hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol;

R^{11} là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-8} alkenyl hoặc C_{2-8} alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{12} là hydro; C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{3-8} heteroxycloalkyl hoặc C_{3-8} heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; và

R^{22} và $\text{R}^{22'}$ độc lập được chọn từ hydro, oxy, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{COOR}^{19'}$, $-\text{CSOR}^{19''}$, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó mỗi W và Y là N.

Phương án cụ thể của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó

W và Y là như được mô tả ở đây;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập là H hoặc OR^{12} ; và

R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$.

Phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó

W và Y là như được mô tả ở đây;

R^2 và R^3 độc lập là H hoặc OR^{12} ; và

R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22'}$.

Phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây, trong đó

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập là H hoặc OR^{12} ; và

R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} và R^{18} , trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$.

Phương án cụ thể khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, trong đó R^2 và R^3 độc lập là OR^{12} ; R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh,

tùy ý được thế bằng R^{13} và R^{14} , trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$; R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol; R^{11} là H; R^{12} là C_{1-6} alkyl không được thế; và R^{13} và R^{14} hoặc $R^{13'}$ và $R^{14'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$; hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án cụ thể khác nữa đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, trong đó R^2 và R^3 độc lập là OR^{12} ; R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} và R^{18} ; R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol; R^{11} là H; R^{12} là C_{1-6} alkyl không được thế; và R^{17} và R^{18} hoặc $R^{17'}$ và $R^{18'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$; hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án cụ thể khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, trong đó R^2 và R^3 độc lập là OR^{12} ; và R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{13} , R^{14} , $R^{13'}$ và/hoặc $R^{14'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án cụ thể khác đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây trong đó R^2 và R^3 độc lập là OR^{12} ; và R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ và/hoặc $R^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, hoặc muối được dụng của chúng.

Các phương án cụ thể hơn nữa đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được mô tả; và

(A) R^5 và R^6 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}-$ phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$; và

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}-$ phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc

(B) R^5 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}-$ phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22'}$; hoặc

(C) R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}-$ phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

R^7 và R^8 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl, $-C_xH_{2x}-$ phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $R^{18'}$, R^{17} và/hoặc $R^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA, hoặc công thức IB như được mô tả, trong đó hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng 1, trong đó R^{10} là như được mô tả ở đây hoặc nhóm thế thể hiện trong bảng 2, hoặc tautome của chúng.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó W là N; Y là C; R^1 không có mặt; R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} cycloalkyl hoặc C_{3-8} cycloalkyl được thế, C_{2-8} alkenyl hoặc C_{2-8} alkenyl được thế, hoặc $-OR^{12}$, R^4 là H; R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$; R^{11} là H; và R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó W là N; Y là C; R^1 không có mặt; R^2 là halogen; R^3 là OR^{12} ; và R^4 là H.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó W là N; Y là C; R^1 không có mặt; R^2 là halogen và R^3 là $-OR^{12}$; R^4 là H; R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$; R^{11} là H; và R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$ độc lập là C_{1-6} alkyl.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó: R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó: R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} và R^{18} , trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (4bS,7aR)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (4bR,7aS)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit 2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (7aR)-2-xyclopropyl-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (7aR)-2-clo-4b-metoxi-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (4bR,7aS)-2-Hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-hydroxy-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

Axit 2-clo-6-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (R)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-hydroxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-metoxy-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-8-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymetyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-11-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic;

Axit 2',3'-Dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic;

Axit 6-Isopropyl-2,3-dimetyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphtyridin-9-carboxylic;

Axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic;

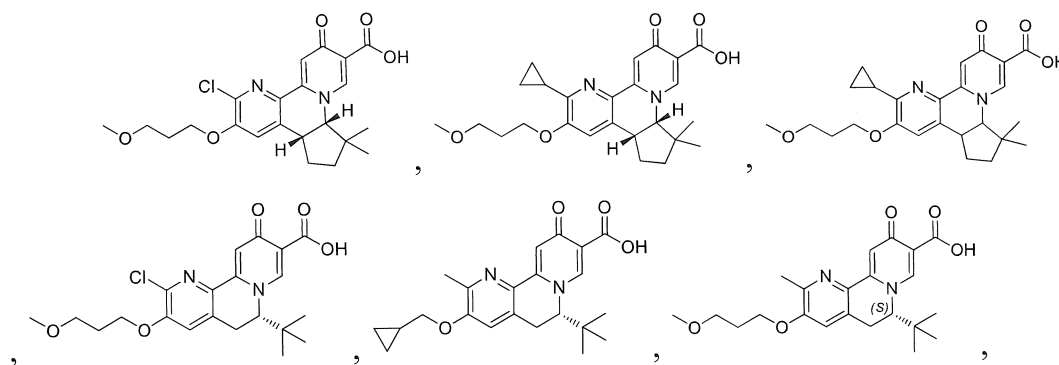
Axit 3'-(xyclopropylmetoxy)-2'-(diflometyl)-11'-flo-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic;

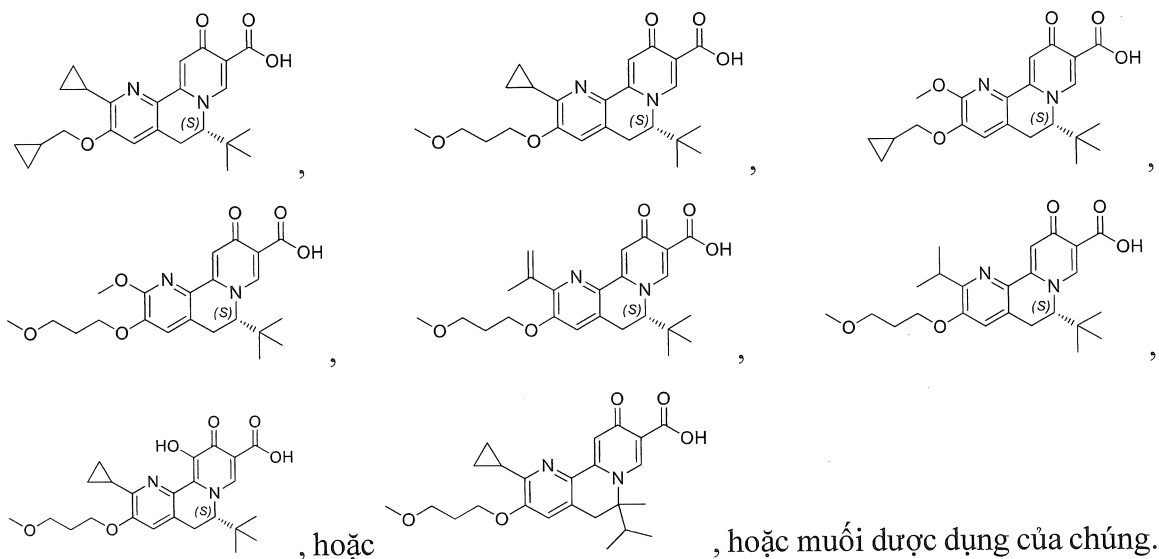
Axit 2'-(diflometyl)-11'-flo-10'-oxo-3'-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic;

Axit (S)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-(diflometyl)-11-flo-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic; và

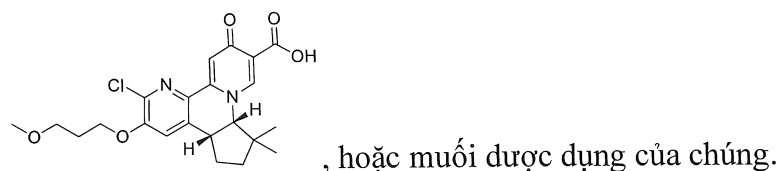
Axit (6S)-2-(diflometyl)-11-flo-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-3-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic; hoặc muối được dụng hoặc tautome của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

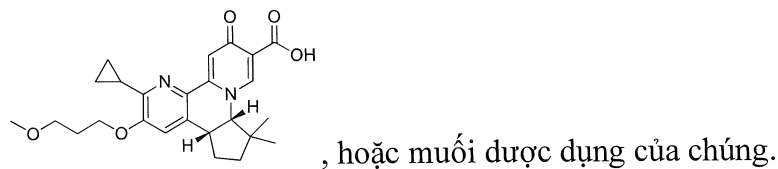




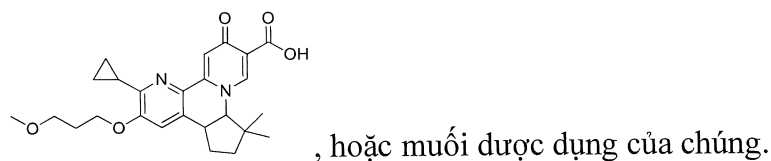
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



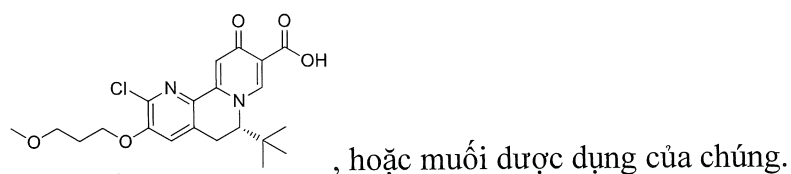
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



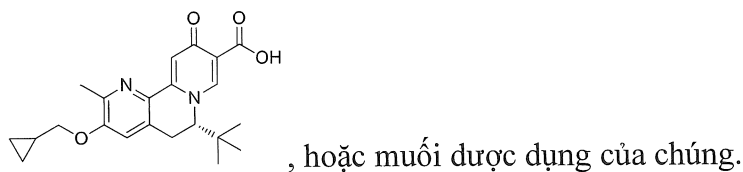
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



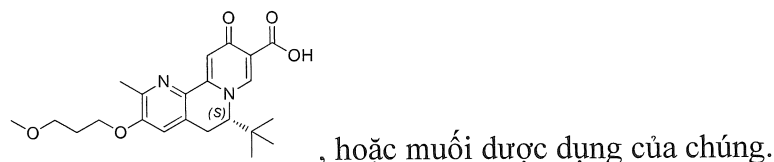
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



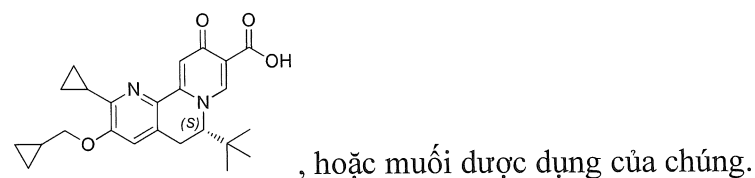
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



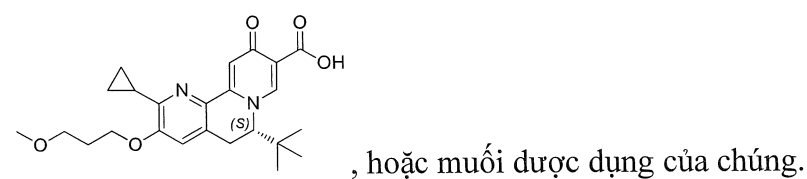
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



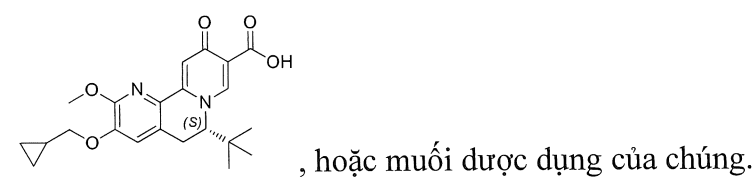
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



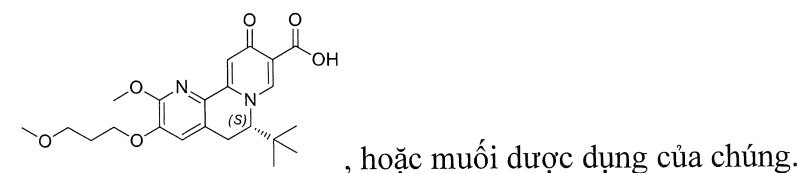
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



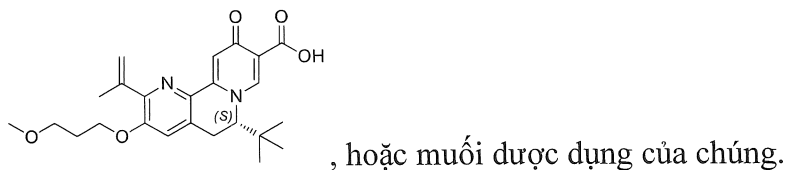
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



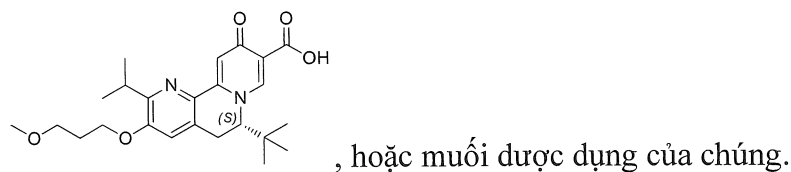
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



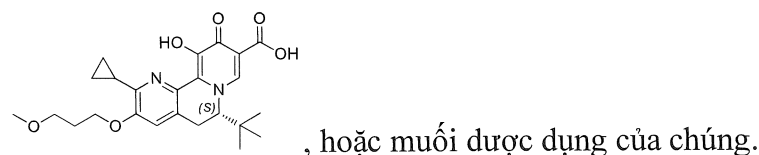
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



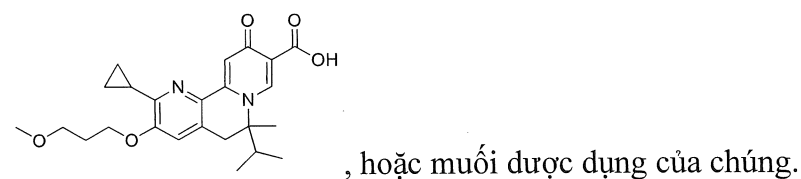
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



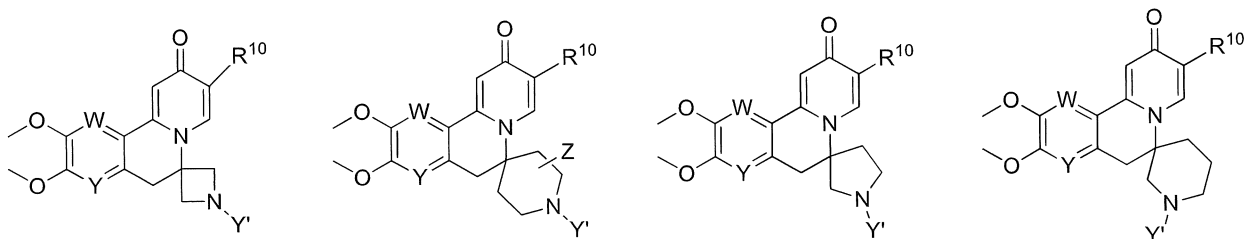
Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất mà cấu trúc của nó là:



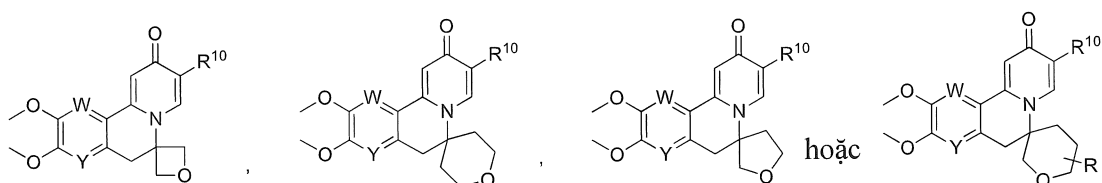
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của công thức I, IA hoặc IB trong đó các hợp chất này được chọn từ:



trong đó W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R¹⁰ là như được mô tả ở đây hoặc nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 và

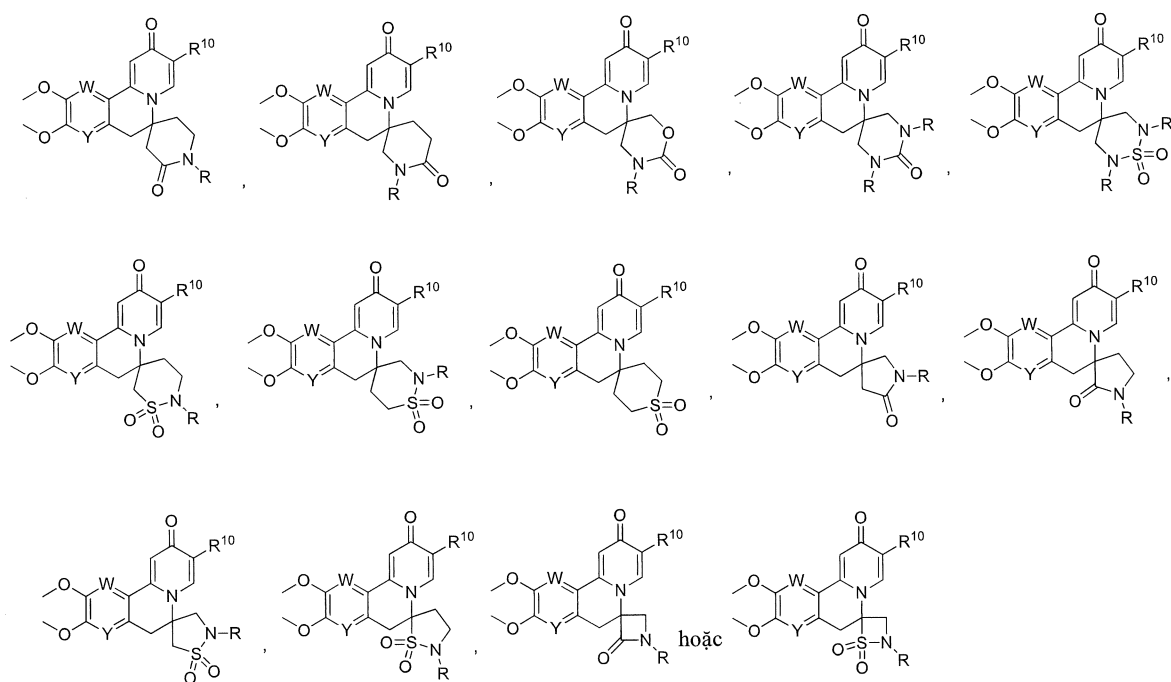
Y' là R , $\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}$, SO_2R , SO_2NHR , dị vòng hoặc dị vòng được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, trong đó R và R' độc lập là alkyl hoặc alkyl được thế.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, IA hoặc IB trong đó các hợp chất này được chọn từ:



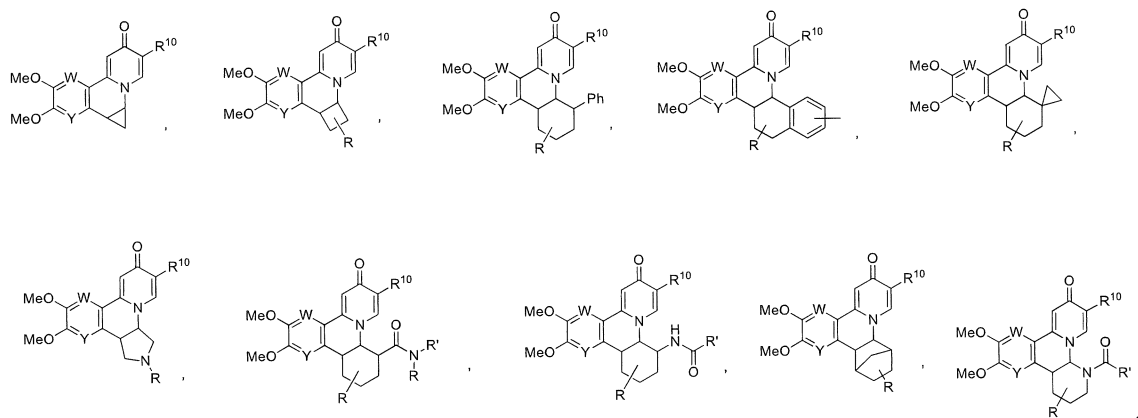
trong đó W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R^{10} là như được mô tả ở đây hoặc nhóm thế được thể hiện trong bảng 2.

Theo các phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, IA hoặc IB trong đó các hợp chất này được chọn từ:

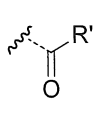
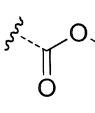
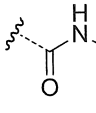
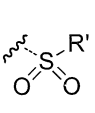
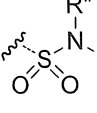


trong đó W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R^{10} là nhóm thế như được mô tả ở đây hoặc nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, và R là H, alkyl hoặc alkyl được thế.

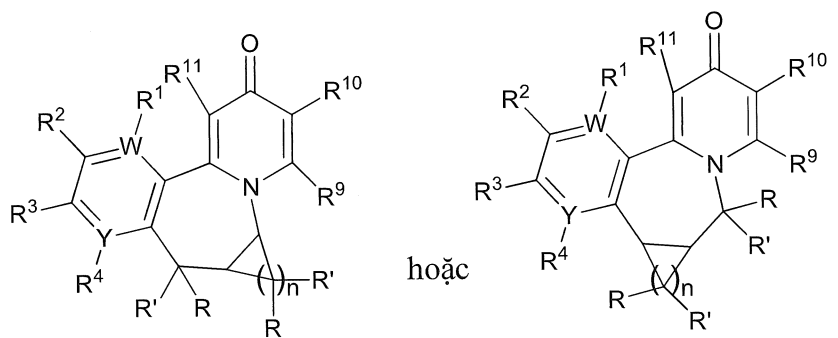
Theo phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB được chọn từ:



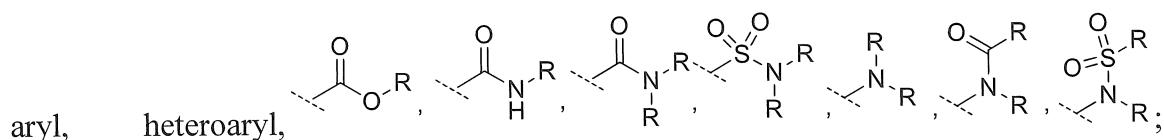
trong đó W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R^{10} là nhóm thế như được mô tả ở đây hoặc nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, và

R là hydro, hydroxy, , , , , , heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, trong đó R' và R'' độc lập là alkyl hoặc alkyl được thế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được thể hiện dưới đây:

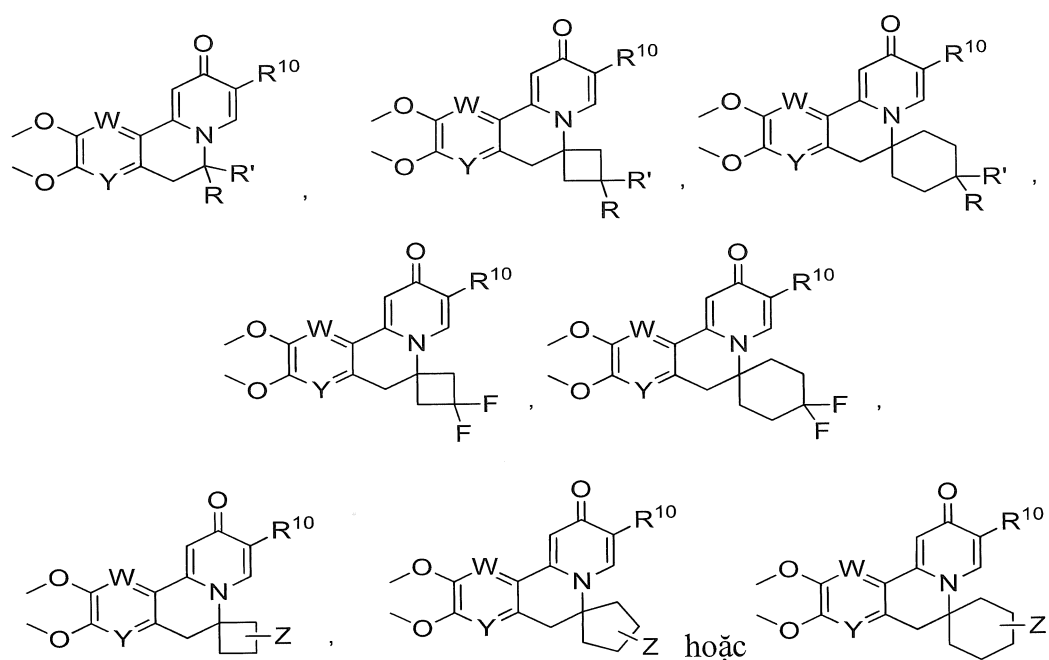


trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 và R^{11} là như được mô tả, W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R^{10} là như được mô tả ở đây hoặc được chọn từ các nhóm thế được thể hiện trên bảng 2, và R' và R độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halo, alkyl hoặc alkyl được thế, alkylen hoặc alkylen được thế, vòng cacbon hoặc vòng cacbon được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, trong đó các nhóm R và R' được thế này có thể được thế bằng hydroxyl, halo, alkyl, alkylen, xycloalkyl, dị vòng,



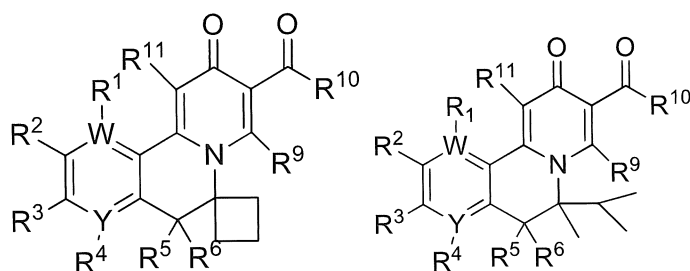
hoặc R và R' cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng spiro, ngưng tụ hoặc có cầu.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc theo công thức I, IA hoặc IB, trong đó hợp chất này được chọn từ:

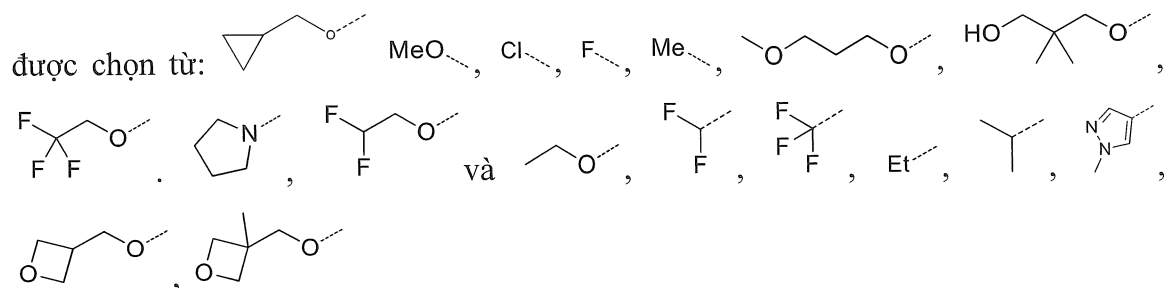


trong đó W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R¹⁰ là như được mô tả ở đây hoặc được chọn từ các nhóm thế được thể hiện trên bảng 2, R và R' độc lập là H, hydroxyl, alkyl hoặc alkyl được thế, axyl, este, carbamoyl, sulfonyl ure, hoặc ure, và trong đó Z là H, OH, NH₂, SH, hoặc C, O, N hoặc S được thế.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, IA hoặc IB như được thể hiện:



trong đó R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , và R^{11} là như được mô tả, W và Y độc lập là N hoặc C, với điều kiện là W và Y không cùng là C, và trong đó R^{10} là như được mô tả ở đây hoặc được chọn từ các nhóm thế được thể hiện trên bảng 2, R^1 là như được mô tả, R^2 và R^3 độc lập



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

(A) R^5 và R^6 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$; và

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc

(B) R^5 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_x\text{H}_{2x}-$ phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$; hoặc

(C) R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và

R^7 và R^8 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , R^{18} , R^{17} và/hoặc R^{18} , trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl được chọn từ O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất trong bảng 1, và trong đó R^{10} là như được mô tả ở đây hoặc là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2, hoặc tautome của chúng.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus ở đối tượng nhạy với hoặc bị nhiễm virus bao gồm bước cho đối tượng dùng chất ức chế kháng nguyên HBe hoặc HBs trong đó chất ức chế này là hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan B ở đối tượng nhạy với hoặc bị nhiễm virus viêm gan B bao gồm bước cho đối tượng dùng chất ức chế kháng nguyên HBe hoặc HBs trong đó chất ức chế này là hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan B ở đối tượng nhạy với hoặc bị nhiễm virus viêm gan B bao gồm bước cho đối tượng dùng chất ức chế kháng nguyên HBe hoặc HBs trong đó chất ức chế này bao gồm hợp chất từ bảng 1 trong đó R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của nó, hoặc trong đó chất ức chế là hợp chất từ bảng IB.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp ức chế mức kháng nguyên HBe hoặc HBs ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng lượng hữu hiệu trong

điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây hoặc muối, solvat hoặc hydrat được dụng của nó.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp ức chế mức kháng nguyên HBe hoặc HBs ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây hoặc muối, solvat hoặc hydrat được dụng của nó, trong đó động vật có vú này là người.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất pha loãng được dụng và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong trị liệu.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm virus.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm virus, trong đó bệnh nhiễm virus này là bệnh nhiễm virus viêm gan B.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan B ở người.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong liệu pháp y tế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan B ở người.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa nó, để sử dụng trong việc ức chế mức kháng nguyên HBe hoặc Hbs trong HBsAg của động vật có vú *in vitro*.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại dưới các dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hình học cụ thể. Sáng chế dự tính tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm các chất đồng phân cis và trans, các chất đồng phân đối ảnh (-) và (+), các chất đồng phân đối ảnh (R) và (S), các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân (D), các chất đồng phân (L), các hỗn hợp triệt quang của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như các hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh hoặc về mặt đồng phân không đối quang, là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung có thể có mặt trong nhóm thế như nhóm alkyl. Tất cả các chất đồng phân như vậy, cũng như các hỗn hợp của chúng, đều được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất đồng phân hoạt quang (R) và (S) và các chất đồng phân d và l có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Ví dụ, nếu chất đồng phân đối ảnh cụ thể của hợp chất theo sáng chế là mong muốn thì nó có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng cách dẫn xuất với chất phụ trợ không đối xứng, trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang thu được được phân tách và nhóm phụ trợ được phân cắt để thu được các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn. Cách khác, nếu phân tử chứa nhóm chức bazơ, chẳng hạn như nhóm amino, hoặc nhóm chức axit, chẳng hạn như nhóm carboxyl, các muối không đối quang có thể được tạo thành với axit hoặc bazơ quang hoạt thích hợp, sau đó là bước phân giải các chất đồng phân không đối quang được tạo thành bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc bằng các biện pháp sắc ký đã biết trong lĩnh vực, và sau đó thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ngoài ra, việc tách các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang thường được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký sử dụng các pha tĩnh, không đối xứng, tùy ý kết hợp với việc tạo dẫn xuất hóa học (ví dụ, tạo thành các carbamat từ các amin).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB để sử dụng trong trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, để sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm virus.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị bệnh nhiễm virus ở người.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất pha loãng được dùng và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất như được định nghĩa trong công thức I, công thức IA hoặc công thức IB.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối của nó là dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo phương án khác, dược phẩm là dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa tác dụng dài. Theo phương án khác, dược phẩm này là dược phẩm hạt nano.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối của nó là dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, trực tràng, tại chỗ hoặc trong tĩnh mạch, trong đó dược phẩm này tùy ý chứa một hoặc nhiều chất mang, chất hỗ trợ hoặc chất dẫn được dùng.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB được bào chế để dùng qua đường miệng, và có thể được dùng dưới dạng dạng bào chế thông thường, ví dụ, dưới dạng dạng liều lượng bất kỳ của chất rắn như viên nén, bột, hạt, viên nang, và các dạng tương tự; chất dạng nước; huyền phù dạng dầu; hoặc chất lỏng như sirô và cốm ngọt. Theo một phương án, các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa, và có thể được dùng dưới dạng huyền phù dạng nước hoặc dạng dầu tiêm được, hoặc dạng thuốc nhỏ giọt vào mũi. Khi bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa với hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, các tá dược, các chất gắn kết, các chất làm trơn, các dung môi nước, các dung môi dạng dầu, các chất nhũ hóa, các chất tạo huyền phù, các chất bảo quản, các chất làm ổn định thông thường và các chất tương tự có thể được tùy ý sử dụng. Đặc biệt là, đối với thuốc kháng virus, tác nhân dùng qua đường miệng là được ưu tiên. Dạng bào chế chứa hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB có thể được bào chế bằng cách kết hợp (ví dụ trộn) lượng hữu hiệu trong điều

trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt như các viên nang hoặc các viên nén; các dạng thuốc bột hoặc hạt; các dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong nước hoặc chất lỏng không phải là nước; dạng bột hoặc dạng bột mịn ăn được; hoặc dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu.

Ví dụ, để dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB có thể được kết hợp với chất mang trợ dùng qua đường miệng, không độc, được dụng như etanol, glyxerol, nước, và các chất tương tự. Các thuốc dạng bột được bào chế bằng cách tán nhỏ hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB thành kích cỡ mịn thích hợp và trộn với chất mang được lý được tán nhỏ một cách tương tự như hydrat cacbon ăn được, ví dụ như tinh bột hoặc manitol. Hương liệu, chất bảo quản, chất phân tán, và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Các viên nang được tạo ra bằng cách bào chế hỗn hợp bột, như nêu trên, và nạp vào vỏ gelatin đã có. Các chất làm trơn và các chất làm trượt như silic oxit keo, bột talc, magie stearat, canxi stearat hoặc polyetylen glycol rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột này trước công đoạn nạp. Chất gây rã hoặc chất làm hòa tan như aga-aga, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat cũng có thể được bổ sung vào để cải thiện tính khả dụng của thuốc khi viên nang được tiêu hóa.

Hơn nữa, nếu muốn hoặc nếu cần, các chất kết dính, các chất làm trơn, các chất gây rã và các chất tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp vào hỗn hợp. Các chất kết dính thích hợp gồm tinh bột, gelatin, các đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, đường ngô, gôm tự nhiên và gôm tổng hợp như acaxia, tragacanth hoặc natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp và các chất tương tự. Các chất làm trơn được sử dụng trong các dạng liều lượng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và các chất tương tự. Các chất gây rã gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan, và các chất tương tự. Các viên nén được tạo ra, ví dụ, bằng cách bào chế hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc lèn chặt, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã và nén thành các viên nén. Hỗn hợp bột được bào chế bằng cách trộn hợp chất, đã được tán nhỏ một cách

thích hợp, với chất pha loãng hoặc chất nền như nêu trên, và tùy ý, với chất kết dính như carboxymethylxenluloza, aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrrolidon, chất làm chậm sự hòa tan như parafin, chất tăng tốc sự tái hấp thu như muối bậc bốn và/hoặc chất hấp thụ như betonit, kaolin, hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột này có thể được tạo hạt bằng cách làm ướt với chất kết dính như sirô, hồ tinh bột, nhựa acadia, hoặc các dung dịch của các chất xenluloza hoặc các chất polyme và ép qua sàng. Cách khác để tạo hạt là, hỗn hợp bột có thể được chạy qua máy tạo viên nén và kết quả là các thanh lèn được tạo thành một cách dờ dang được vỡ thành các hạt. Các hạt này có thể được làm trơn để ngăn ngừa sự dính vào các khuôn tạo viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, bột talc hoặc dầu khoáng. Sau đó hỗn hợp được làm trơn này được nén thành các viên nén. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang trợ chảy tự do và được nén thành các viên nén một cách trực tiếp mà không trải qua các bước tạo hạt hoặc lèn. Lớp phủ bảo vệ trong hoặc mờ gồm lớp sen-lắc bột kín, lớp đường hoặc chất liệu polyme và lớp sấp bóng có thể được cung cấp. Chất nhuộm màu có thể được bổ sung vào các lớp phủ này để phân biệt các liều lượng đơn vị khác nhau.

Các chất lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch, sirô và cốm ngọt có thể được bào chế dưới dạng đơn vị liều lượng sao cho lượng thuốc nhất định sẽ chứa lượng định trước của hợp chất. Các sirô có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch nước được tạo hương vị thích hợp, trong khi các cốm ngọt được bào chế bằng cách sử dụng chất dẫn dạng cốm không độc. Các hỗn dịch có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất trong chất dẫn không độc. Các chất làm hòa tan và các chất nhũ hóa như các rượu isostearyl etoxyl hóa và các polyoxy etylen sorbitol ete, các chất bảo quản, các chất phụ gia hương liệu như dầu bạc hà hoặc các chất làm ngọt tự nhiên hoặc sacarin hoặc các chất làm ngọt nhân tạo khác, và các chất tương tự cũng có thể được bổ sung.

Nếu thích hợp, các dược phẩm đơn vị liều lượng để dùng qua đường miệng có thể được bao vi nang. Dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB còn có thể được bào chế để kéo dài hoặc duy trì việc giải phóng, ví dụ bằng cách bao hoặc nhúng các chất dạng hạt trong polyme, sáp, hoặc các chất tương tự.

Các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc các muối, các solvat hoặc các hydrat của nó, có thể còn được dùng dưới dạng các hệ phân phát liposom,

như các túi đơn lớp nhỏ, các túi đơn lớp lớn và các túi đa lớp. Các liposom có thể được tạo thành từ nhiều phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin.

Các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc các muối, các solvat hoặc các hydrat của nó, có thể còn được phân phát bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng dưới dạng các chất mang riêng rẽ mà được kết hợp với các phân tử hợp chất. Các hợp chất có thể còn được kết hợp với các polyme hòa tan làm các chất mang thuốc có thể hướng đích. Các polyme như vậy có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyrancopolyme, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxitpolylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn nữa, các hợp chất có thể được kết hợp vào nhóm các polyme có thể phân hủy sinh học hữu dụng trong việc đạt được sự giải phóng thuốc có kiểm soát, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihdropyran, polyxyanoacrylat và các copolyme khối liên kết ngang hoặc lưỡng tính của các hydrogel.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua da có thể được trình bày dưới dạng các tấm dán riêng biệt được dự tính để duy trì tương tác mật thiết với biểu bì của đối tượng nhận trong thời gian dài. Ví dụ, các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB có thể được phân phát từ tấm dán bằng cách điện chuyển ion như thường được mô tả trong *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Các dược phẩm thích hợp để dùng tại chỗ có thể được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, kem, hỗn dịch, thuốc xức, thuốc bột, dung dịch, hồ nhão, gel, thuốc phun, sol khí hoặc dầu. Nếu được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, thành phần hoạt tính có thể được áp dụng với chất nền parafin hoặc chất nền thuốc mỡ có thể hòa trộn với nước. Cách khác, thành phần hoạt tính có thể được bào chế dưới dạng kem với chất nền kem dầu trong nước hoặc chất nền nước trong dầu.

Các dược phẩm thích hợp để dùng ở trực tràng có thể được trình bày dưới dạng thuốc đạn hoặc dưới dạng thuốc thụt.

Các dược phẩm thích hợp để dùng ở mũi trong đó chất mang là chất rắn bao gồm bột thô có cỡ hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ 20 đến 500 micron mà được dùng theo cách hít, tức là, bằng cách hít nhanh chóng qua đường mũi từ đồ chứa bột được giữ ở gần với mũi. Dược phẩm thích hợp trong đó chất mang là chất lỏng, để dùng làm thuốc

phun qua mũi hoặc dưới dạng thuốc nhỏ giọt vào mũi, bao gồm các dung dịch dạng nước hoặc dạng dầu chứa thành phần hoạt tính.

Dược phẩm thích hợp để dùng bằng cách hít bao gồm các bụi hoặc sương hạt mịn, mà có thể được tạo ra bằng cách dùng nhiều loại khác nhau gồm sol khí được tạo áp, chứa liều lượng, khí dung hoặc khí cụ bơm.

Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, các chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và dung dịch khiến cho dược phẩm có tính đẳng trương với máu của đối tượng nhận dự tính, và hỗn dịch vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc. Các dược phẩm có thể được chứa trong đồ chứa đơn liều hoặc đa liều, ví dụ, ampun và ống thuốc tiêm bịt kín, và có thể bảo quản trong điều kiện sấy khô lạnh (đông khô nhanh) mà chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm chế ngay lúc dùng có thể được điều chế từ các thuốc bột, thuốc hạt và viên nén vô trùng.

Cần hiểu rằng, ngoài các thành phần đặc biệt được nêu trên đây, dược phẩm được mô tả ở đây có thể còn chứa các chất khác thông thường trong lĩnh vực này liên quan đến loại dược phẩm sử dụng, ví dụ các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể gồm các chất tạo hương.

Lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm, ví dụ, tuổi tác và trọng lượng của người hoặc động vật khác, tình trạng bệnh chính xác cần điều trị và độ nặng của nó, bản chất của dược phẩm, và đường dùng, và cuối cùng sẽ được quyết định bởi bác sỹ điều trị. Lượng hữu hiệu của muối hoặc hydrat của nó có thể được xác định dưới dạng tỷ lệ của lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc các muối, các solvat hoặc các hydrat của bản thân nó.

Các phương án của sáng chế đề xuất việc dùng hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB cho bệnh nhân khỏe mạnh hoặc bị nhiễm virus, hoặc dưới dạng chất đơn lẻ hoặc dưới dạng kết hợp với (a) chất khác mà hữu hiệu trong điều trị hoặc phòng ngừa virus viêm gan B hoặc virus viêm gan D, (b) chất khác mà cải thiện

đáp ứng miễn dịch và sức chịu đựng, hoặc (c) chất khác mà làm giảm sự viêm và/hoặc đau.

Các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc các muối, các solvat hoặc các hydrat của nó, được cho là có hoạt tính trong việc ngăn ngừa, làm dừng hoặc làm giảm tác động của virus viêm gan B bằng cách ức chế các kháng nguyên HBe và/hoặc HBs, nhờ đó can thiệp hoặc ngăn ngừa virus để không còn duy trì trong tế bào chủ và khiến cho virus không thể sao chép.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị virus viêm gan B và/hoặc virus viêm gan D bằng cách cho động vật có vú dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, hoặc muối, solvat hoặc hydrat được dụng của nó. Theo một phương án, động vật có vú là người.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp giảm kháng nguyên HBe và/hoặc HBs ở động vật có vú bằng cách cho động vật có vú này dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối, solvat hoặc hydrat được dụng của nó. Theo một phương án, động vật có vú là người.

Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu kháng virus hoặc chất kháng viêm hữu dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh virus hoặc các bệnh lý kết hợp. Do đó, các hợp chất theo sáng chế và các muối, các solvat của chúng, hoặc các dẫn xuất được dụng khác của chúng, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất trị liệu kháng virus hoặc kháng viêm khác.

Các hợp chất theo sáng chế và các (các) chất có hoạt tính được lý bất kỳ khác có thể được dùng cùng nhau hoặc dùng riêng rẽ và, khi được dùng riêng rẽ, việc dùng có thể diễn ra đồng thời hoặc lần lượt, theo thứ tự bất kỳ. Các lượng hợp chất theo sáng chế và (các) chất có hoạt tính được lý khác và thời gian dùng liên quan sẽ được chọn để đạt được tác dụng trị liệu kết hợp mong muốn. Việc dùng kết hợp hợp chất theo sáng chế và các muối, các solvat, hoặc các dẫn xuất được dụng khác của nó với các chất điều trị khác có thể dưới dạng kết hợp bằng cách dùng đồng thời trong: (1) một dược phẩm đơn nhất gồm cả hai hợp chất; hoặc (2) các dược phẩm riêng rẽ mà mỗi dược phẩm chứa một trong số các hợp chất này.

Cách khác, kết hợp có thể được dùng riêng rẽ theo cách thức lần lượt trong đó một chất điều trị được dùng thứ nhất và chất điều trị còn lại được dùng thứ hai hoặc v.v. Việc dùng lần lượt như vậy có thể là gần về thời gian hoặc cách xa nhau về thời gian. Các lượng của (các) hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc các muối của chúng và (các) chất có hoạt tính được lý khác và thời gian dùng liên quan sẽ được chọn để đạt được tác dụng trị liệu kết hợp mong muốn.

Cụ thể hơn là, các phương án đề xuất phương pháp như được mô tả bao gồm việc dùng chất bổ sung được chọn từ chất chống virus, chất kháng sinh, chất giảm đau, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống nấm, chất diệt ký sinh trùng, chất chống nôn, chất chống tiêu chảy, hoặc chất ức chế miễn dịch. Theo các phương án nhất định, chất chống virus là chất chống viêm gan B hoặc chất chống viêm gan C. Cụ thể hơn nữa là, chất bổ sung này được dùng dưới dạng một phần của dạng liều đơn của dược phẩm đã nêu, hoặc dưới dạng liều lượng riêng rẽ.

Sáng chế hướng đến các hợp chất, các chế phẩm và các dược phẩm mà có tính hữu ích để làm phương pháp điều trị mới và/hoặc liệu pháp phòng ngừa đối với bệnh nhiễm virus. Trong khi không muốn bị bó buộc bởi giả thuyết cụ thể bất kỳ, các hợp chất theo sáng chế được cho là có khả năng ức chế mức kháng nguyên HBe và HBs ở đối tượng bị nhiễm virus viêm gan B hoặc bị bệnh nhiễm virus viêm gan B mạn tính. Bằng cách giảm mức kháng nguyên HBe và HBs ở đối tượng bị nhiễm virus viêm gan B, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu hiệu để điều trị các bệnh nhiễm viêm gan B, và các rối loạn thứ cấp như xơ gan, suy gan và ung thư gan mà thường kết hợp với bệnh nhiễm virus viêm gan B.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan B ở đối tượng bị nhiễm HBV bao gồm bước cho đối tượng này dùng chất ức chế kháng nguyên HBe và/hoặc HBs, trong đó chất ức chế này là hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan B và/hoặc bệnh nhiễm virus viêm gan D ở đối tượng bị nhiễm virus bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất từ bảng 1.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus ở đối tượng qua trung gian ít nhất một phần bởi virus trong họ virus viêm gan B và hoặc họ virus

viêm gan D, bao gồm bước cho đối tượng này dùng được phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp ức chế sự tiến triển của bệnh nhiễm virus ở đối tượng có nguy cơ bị nhiễm virus viêm gan B và/hoặc virus viêm gan D, bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp phòng ngừa bệnh nhiễm virus ở đối tượng có nguy cơ bị nhiễm virus viêm gan B và/hoặc virus viêm gan D, bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I hoặc công thức IA, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus ở đối tượng bị bệnh nhiễm virus này, bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB, hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất, các phương pháp và các dược phẩm để điều trị các bệnh nhiễm virus, bằng cách dùng các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB với lượng hữu hiệu trong điều trị, được bộc lộ. Các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB và các phương pháp sử dụng các hợp chất và các dược phẩm chứa chúng cũng được bộc lộ. Cụ thể là, việc điều trị và phòng ngừa các bệnh nhiễm virus như các bệnh gây ra bởi virus viêm gan B và/hoặc viêm gan D được bộc lộ.

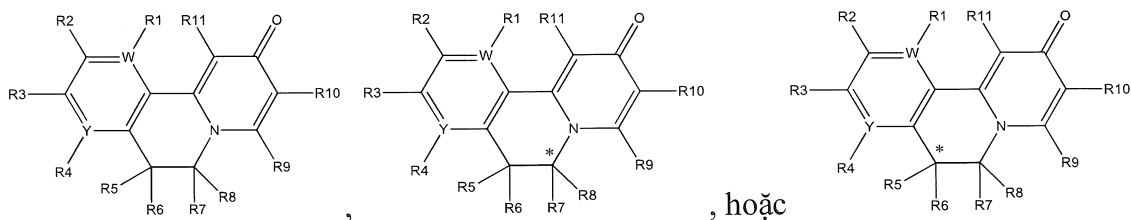
Theo các phương án khác, các hợp chất được mô tả ở đây là hữu dụng để điều trị các bệnh nhiễm ở đối tượng trong đó bệnh nhiễm này gây ra bởi chủng virus viêm gan B và/hoặc virus viêm gan D kháng đa thuốc.

Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ các hợp chất được nêu trong bảng 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sơ đồ tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB



Công thức I

Công thức IA

Công thức IB,

hoặc các muối được dựng tương ứng của nó, được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp hữu cơ thông thường, trong đó:

C* là nguyên tử cacbon tâm lập thể mà có cấu hình là (R) hoặc (S);

W và Y độc lập là C hoặc N, với điều kiện là W và Y không cùng là C;

trong đó

nếu W là C, thì R¹ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²; và

nếu Y là C, thì R⁴ là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, -C_xH_{2x}-phenyl, -O-C_xH_{2x}-phenyl, hoặc -(C₁₋₆alkyl)N- C_xH_{2x}-phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc -OR¹²;

trong đó

nếu W là N, thì R¹ không có mặt; và

nếu Y là N, thì R⁴ không có mặt;

R² và R³ độc lập được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino hoặc amino được thế, thio hoặc thio được thế, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy

được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, pyrrolidinyl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl, $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl, hoặc $-(C_{1-6}alkyl)N-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; hoặc $-OR^{12}$;

R^5 và R^6 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^7 và R^8 độc lập là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế; aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh này tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$;

hoặc R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $SR^{22}R^{22'}$;

hoặc R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và/hoặc $R^{18'}$, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^9 là liên kết, hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{10} là nhóm thế được thể hiện trong bảng 2 hoặc tautome của chúng;

hoặc R^9 là liên kết và R^9 và R^{10} cùng nhau tạo thành vòng oxaborol;

R^{11} là hydro, hydroxy, halogen, xyano, amino, alkyl hoặc alkyl được thế; alkenyl hoặc alkenyl được thế; alkoxy hoặc alkoxy được thế; xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế; heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl, heteroaryl, $-C_xH_{2x}$ -phenyl hoặc $-O-C_xH_{2x}$ -phenyl trong đó x bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

R^{12} là hydro; alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế;

R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và $R^{14'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, aminoalkyl, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, cacbonyl, carboxamit, amit; hoặc R^{13} và $R^{13'}$ hoặc R^{14} và $R^{14'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và $R^{16'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{15} và $R^{15'}$ hoặc R^{16} và $R^{16'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và $R^{18'}$ độc lập là hydro, hydroxy, halogen, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkoxy; hoặc R^{17} và R^{18} hoặc $R^{17'}$ và $R^{18'}$ cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng oxy, halogen, hydroxy, amino, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $SR^{22}R^{22'}$;

R^{19} , $R^{19'}$ và $R^{19''}$ độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; và

R^{20} và R^{21} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, C_{1-6} alkylimidizol, C_{1-6} alkyltriazol, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon, hoặc R^{20} và R^{21} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành pyrrolidinyl không được thế, piperidinyl không được thế, hoặc morpholinyl không được thế; hoặc tạo thành pyrrolidinyl được thế carboxyl, piperidinyl được thế carboxyl hoặc morpholinyl được thế carboxyl; và

R^{22} và $R^{22'}$ độc lập được chọn từ hydro, oxy, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} alkoxy được thế, C_{3-8} xycloalkyl hoặc C_{3-8} xycloalkyl được thế, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkenyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, bao gồm C_{1-6} alkylimidizol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltriazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyltetrazol, C_{1-6} alkylthiazol, C_{1-6} alkyloxazol được thế hoặc không được thế, C_{1-6} alkyldioxazol; C_{1-6} alkyloxazolidon; $-\text{COR}^{19}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CSOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$,

hoặc muối được dụng của chúng.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó:

R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, trong đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR^{22} , S, SR^{22} hoặc $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$, trong đó vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh này tùy ý được thế bằng R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} và/hoặc $R^{14'}$.

Các phương án cụ thể khác đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó:

R^6 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl chứa một nguyên tử khác loại hoặc hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại, tùy ý được thế bằng R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} và/hoặc $R^{16'}$, trong đó một nguyên tử khác loại trong vòng heteroalkyl là NR^{20} và hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^{22} , O, S, SR^{22} và $\text{SR}^{22}\text{R}^{22'}$.

Các phương án cụ thể khác đề xuất các hợp chất có công thức I, công thức IA hoặc công thức IB hoặc muối được dụng của chúng như được mô tả ở đây, trong đó:

R^7 và R^8 cùng nhau tạo thành vòng xycloalkyl có 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3 đến 8 cạnh, tùy ý được thế bằng R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} và/hoặc $R^{18'}$, trong

đó nguyên tử khác loại trong vòng heteroxycloalkyl là O, N, NR²², S, SR²² hoặc SR²²R^{22'}.

Các quy trình tổng hợp thích hợp được mô tả dưới đây trong các sơ đồ phản ứng chung dưới đây. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng nếu nhóm thế được mô tả ở đây không tương hợp với các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây thì nhóm thế này có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà ổn định với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp trong quy trình phản ứng để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn hoặc hợp chất đích. Các nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm thế khác nhau sử dụng các nhóm bảo vệ thích hợp như vậy là đã được chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; ví dụ về chúng có thể được thấy trong tài liệu của T. Greene và P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Trong một số trường hợp, nhóm thế có thể được chọn một cách cụ thể để phản ứng trong các điều kiện phản ứng được dùng. Trong các trường hợp này, các điều kiện phản ứng chuyển hóa nhóm thế được chọn thành nhóm thế khác mà là hữu ích để làm hợp chất trung gian hoặc là nhóm thế mong muốn trong hợp chất đích.

Các chữ viết tắt

Trong việc mô tả ví dụ, các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học. Các chữ viết tắt và các ký hiệu được sử dụng ở đây là phù hợp với việc sử dụng thông thường của các chuyên gia trung bình trong lĩnh vực hóa học đối với các chữ viết tắt và các ký hiệu như vậy. Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng ở đây:

AcOH	axit axetic
Ac ₂ O	anhydrite axetic
aq	nước (aqueous)
B4	axit (S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(4-(triflometyl)piperidin-1-yl)propanoic
BOC (Boc)	N-tert-butoxycarbonyl hoặc tert-butyloxycarbonyl
CBz	carboxybenzyl
dba	dibenzylidenaxeton hoặc dibenzalaxeton

DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DCM/EA	diclometan/etanol
DDQ	2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinon
DIPEA (hoặc DIEA)	N,N-diisopropyletylamin, hoặc bazo Hünig
DME	dimetoxyetan
DMEM	Môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco
DMF	dimetylformamit
DMP	Dess-Martin periodinan
DMSO-d6	dimetylsulfoxit đơteri hóa
DMSO	dimetylsulfoxit
DPPA	diphenyl phosphoryl azit
EC ₅₀	nồng độ hữu hiệu 50%
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOH	etanol
EtOAc, EA, AcOEt	etyl axetat
GlutaMAX™	chất bổ sung môi trường tế bào từ Life Technologies
h	giờ
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IC ₅₀	nồng độ ức chế 50%
iPrOH	rượu isopropylic hoặc isopropanol
LCMS	Phổ khối sắc ký lỏng
LDA	lithium di-isopropyl amit

Me	metyl
MeOH	metanol
NBS	N-bromosuccinimit
NCS	N-closuccinimit
NIS	N-iodosuccinimit
NXS	N-halosuccinimit
NaBH(OAc) ₃	natri triaxetoxylborohydrua
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
PE	ete dầu mỏ (petroleum ether)
PPh ₃	triphenylphosphin
Pr	propyl
RB	đáy tròn
rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
RT	thời gian lưu
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SO ₃ pyr	phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin - công thức C ₅ H ₅ NSO ₃
SPhos	2-dixyclohexyl phosphin-2',6'-dimetoxylbiphenyl hoặc dixyclohexyl(2',6'-dimetoxyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)
t-BuOMe	metyl t-butyl ete
T3P	dung dịch anhydrit 1-propanphosphonic, 2,4,6-Tripropyl- 1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
uv	tử ngoại

Trừ khi có lưu ý khác, tất cả các nguyên liệu ban đầu đều được thu mua từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không tinh chế thêm. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhiệt độ đều được biểu thị ở °C (độ bách phân). Trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng đều được thực hiện trong khí quyển trơ ở nhiệt độ môi trường.

Tất cả các nhiệt độ đều được nêu ở độ Celsius, tất cả các dung môi đều có độ tinh khiết khả dĩ cao nhất và tất cả các phản ứng đều chạy trong điều kiện khan trong khí quyển argon (Ar) hoặc nitơ (N₂) nếu cần thiết.

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không được dự tính là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ nhằm cung cấp hướng dẫn cho chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này để điều chế và sử dụng các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp theo sáng chế.

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng các thay đổi và các cải biến khác có thể được thực hiện mà không trệt khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong các quy trình, sơ đồ và ví dụ là phù hợp với các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong tài liệu khoa học đương thời, ví dụ, *Journal of the American Chemical Society* hoặc *Journal of Biological Chemistry*. Trừ khi có lưu ý khác, tất cả các nguyên liệu ban đầu đều được thu mua từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không tinh chế thêm.

Tất cả các viện dẫn đến ete là viện dẫn đến diethyl ete; nước muối để chỉ dung dịch nước NaCl bão hòa. Trừ khi có quy định khác, tất cả nhiệt độ đều được biểu thị là °C (độ bách phân). Tất cả các phản ứng được thực hiện trong khí quyển trơ ở nhiệt độ trong phòng trừ khi có lưu ý khác, và tất cả các dung môi đều có độ tinh khiết khả dĩ cao nhất trừ khi có quy định khác.

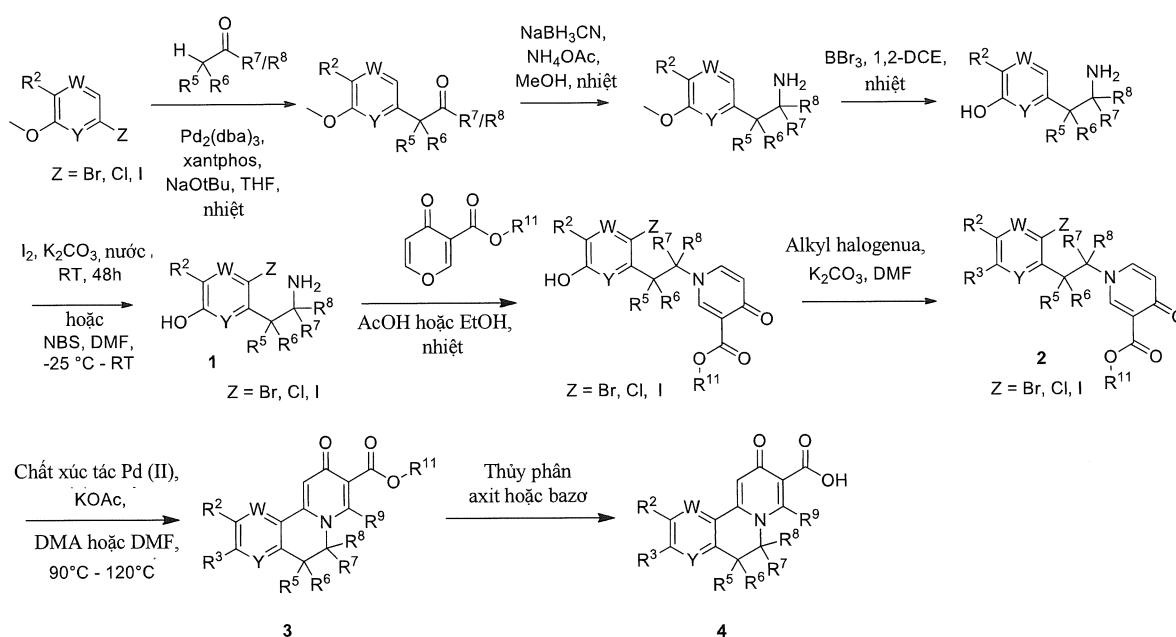
Phổ ¹H NMR (dưới đây còn gọi là "NMR") được ghi lại trên phổ kế Varian Unity-400. Các biến đổi hóa học được biểu thị theo phần triệu (ppm, đơn vị δ). Các hằng số kết hợp là theo đơn vị hertz (Hz). Các mẫu phân tách mô tả độ bội biểu kiến và được ký hiệu là s (singlet- tín hiệu đơn), d (doublet- tín hiệu đôi), t (triplet- tín hiệu ba), q (quartet- tín hiệu tư), quint (quintet- tín hiệu năm), m (multiplet- tín hiệu đa), br (broad- tín hiệu rộng).

Sắc ký nhanh được chạy trên Merck Silicagel 60 (230 - 400 mesh), hoặc sử dụng cột sắc ký nhanh Teledyne Isco Combiflash® Companion với pha thường, cột sắc ký nhanh dùng một lần Redi-Sep®. Phổ khối được chạy trên hệ LC-MS truy cập mở sử dụng bộ ion hóa phun điện tử. Phổ khối (MS) phân giải thấp có tính chất phân tích được ghi trên thiết bị Waters SQD với việc phân tích UPLC được thực hiện trên cột Phenomenex® Kinetex® 1,7µm, 2,1 x 50mm XB-C18 tại 40CSQ sử dụng phương pháp rửa giải gradient. Dung môi A: 0,2% axit formic (FA) trong nước; Dung môi B: 0,15% FA trong axetonitril; gradient 1% - 99% Dung môi B trong 1,1 phút và giữ ổn định ở 99% dung môi B trong 0,4 phút nữa, ở lưu lượng 1ml/phút.

Điều chế tổng hợp các hợp chất

Các phương thức chung để điều chế các hợp chất như được mô tả ở đây được thể hiện dưới đây trong các sơ đồ 1 - 15.

Sơ đồ 1

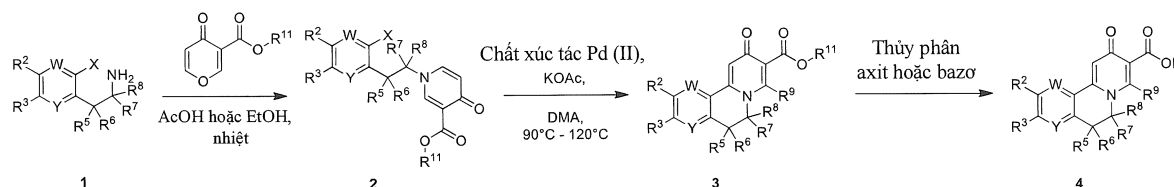


Các hợp chất cụ thể được bộc lộ ở đây có thể được điều chế theo Sơ đồ 1. Ví dụ, hợp chất **4** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất **1** phản ứng với 4-pyranon được thể thích hợp, như được thể hiện, trong axit axetic hoặc etanol, với sự gia nhiệt. Phản ứng vòng hóa khử của hợp chất **2** bằng cách xử lý hợp chất **2** với chất xúc tác Pd(II) với bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylaxetamit (DMA) hoặc N,N-dimetylformamit (DMF) ở nhiệt độ 90-120°C, tạo ra hợp chất

carboxylat ba vòng ngưng tụ **3**, Sau đó, hợp chất **3** được đem thủy phân este trong điều kiện axit hoặc bazơ để thu được axit carboxylic **4**. Việc xử lý hóa học thêm nữa đối với axit carboxylic có thể dẫn đến các nhóm R^{10} bổ sung.

Cách khác, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế theo Sơ đồ 2.

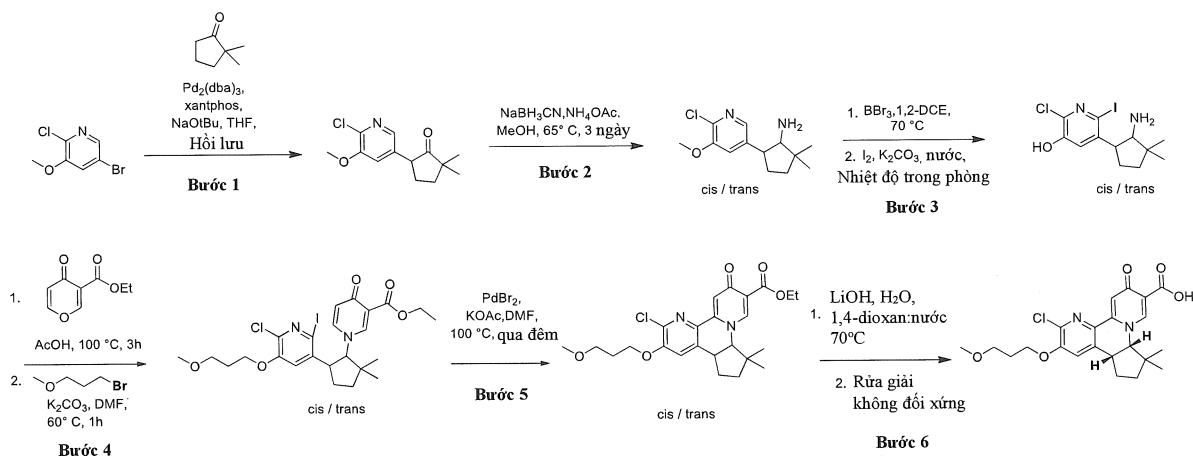
Sơ đồ 2



trong đó X là Br hoặc I, và W, Y, R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được mô tả ở đây.

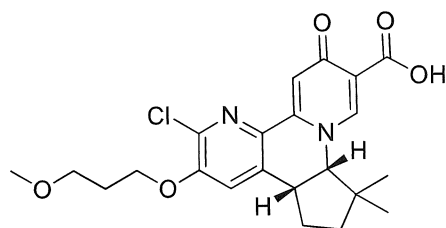
Như được thể hiện trên Sơ đồ 2, hợp chất **2** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất **1** phản ứng với 4-pyranon được thể thích hợp, như được thể hiện, trong axit axetic hoặc ethanol, với sự gia nhiệt. Phản ứng vòng hóa khử hợp chất **2** bằng cách xử lý hợp chất **2** với chất xúc tác Pd(II) với bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như N,N-dimethylaxetamid (DMA) hoặc N,N-dimethylformamid (DMF) ở nhiệt độ $90-120^\circ\text{C}$, tạo ra hợp chất carboxylat ba vòng ngưng tụ **3**, Sau đó, hợp chất **3** được đem thủy phân este trong điều kiện axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic **4**. Như với Sơ đồ 1, việc xử lý hóa học thêm đối với axit carboxylic có thể dẫn đến các nhóm R^{10} bổ sung.

Sơ đồ 3 để điều chế hợp chất theo ví dụ 1 (Hợp chất 220)

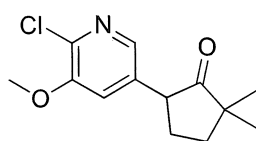


Ví dụ 1: Điều chế A (Hợp chất 220)

Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



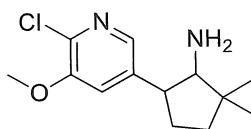
Bước 1: 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentanon



Bình được nạp thanh khuấy, 5-bromo-2-clo-3-metoxypyridin (16,5 g, 74,2 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,02 g, 1,11 mmol), xantphos (1,16 g, 2,00 mmol), và natri tert-butoxit (12,6 g, 131 mmol). Làm sạch bình bằng dòng nitơ trong 30 phút. Tetrahydrofuran (THF) (300 ml) được loại khí bằng nitơ trong 30 phút. 2,2-dimetylxcyclopentan-1-on (11,2 ml, 89 mmol) được bổ sung vào tetrahydrofuran (THF) đã loại khí (300 ml) và dung dịch này được bổ sung vào bình đã làm sạch bằng nitơ mà chứa chất nền ban đầu. Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu trong nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua nút silic oxit trong nitơ. Nút được rửa bằng tetrahydrofuran và dịch lọc được cô. Phần còn lại thu được được hòa

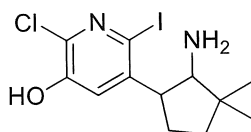
tan trong lượng tối thiểu diclometan và được tiêm vào cột silic oxit. Cột được rửa giải 1 phút bằng hexan và sau đó gradient nhanh (3 phút) đến 20% etyl axetat / hexan, và sau đó đẳng dòng ở 20% etyl axetat / hexan cho đến khi sản phẩm được rửa giải. Các phân đoạn được cô để thu được 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylcyclopentan-1-on (10,7 g, 42,1 mmol, hiệu suất 56,8%) dưới dạng dầu. LCMS (ESI) m/z 254,2 (M+1).

Bước 2: 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylcyclopentanamin (hỗn hợp trans / cis)



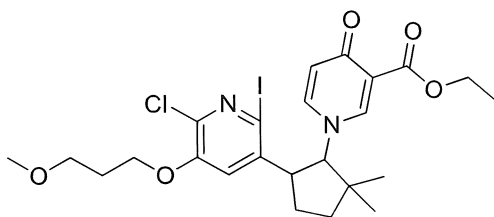
Hỗn hợp khuấy trộn của 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylcyclopentan-1-on (hỗn hợp trans / cis) (10,7 g, 42,2 mmol) và amoni axetat (32,5 g, 422 mmol) trong metanol (200 mL) được loại khí bằng dòng nitơ trong 25 phút. Natri xyanoborohydrua (5.30 g, 84 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C qua cuối tuần. Bộ ngưng tụ hồi lưu được loại bỏ và bồn dầu được gia nhiệt đến 80°C, để cho hỗn hợp phản ứng cô đặc đến ~ 70% thể tích ban đầu trong 4 giờ. Bộ ngưng tụ hồi lưu lại được gắn lại và hỗn hợp được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu mạnh qua đêm (bồn dầu ở 80°C). Hỗn hợp được cô và phần còn lại được tạo huyền phù đặc trong ~300 mL diclometan. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong ~30 phút. Các chất rắn được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô để thu được 22 g chất 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylcyclopentan-1-amin thô (hỗn hợp trans / cis). Chất thô này được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 10% 2M ammoniac / metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylcyclopentan-1-amin (hỗn hợp trans / cis) (9,04 g, 35,5 mmol, hiệu suất 84%). LCMS (ESI) m/z 255,2 (M+1).

Bước 3: 5-(2-Amino-3,3-dimetylcyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis)



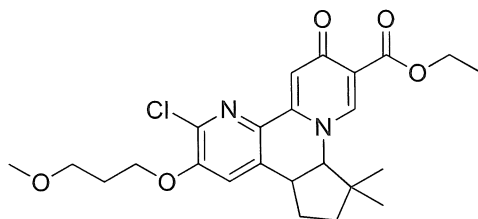
Bo tribromua (6,71 mL, 71,0 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentan-1-amin (hỗn hợp trans / cis) (9,04 g, 35,5 mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (175 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh trong bồn nước đá và sau đó cẩn thận dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ metanol. Bổ sung thêm metanol (100 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút, và cô để thu được ~17 g chất thô 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis). Nước (200 mL) được bổ sung vào chất thô này và khuấy bằng thanh khuấy. Kali cacbonat (24,5 g, 177 mmol) được bổ sung từ từ và cẩn thận từng phần để kiểm soát sự sủi bọt. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút sau khi hoàn thành việc bổ sung kali cacbonat. Hỗn hợp nước này được kiểm tra bằng giấy thử pH để đảm bảo rằng hỗn hợp có tính kiềm. Hỗn hợp nước được chiết 1 lần bằng 100 mL diclometan. LC-MS chỉ ra rằng chỉ có các tập chất trong lớp hữu cơ và chỉ có 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis) trong lớp nước. Pha hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được chuyển từ phễu tách vào bình đáy tròn trước khi iot (18,0 g, 71,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Natri sulfít dư (~4 đương lượng) được bổ sung từng phần vào đó. 2-Metyltetrahydrofuran (100 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy. Axit axetic dư được bổ sung cẩn thận để trung hòa lớp nước trong khi kiểm soát sự sủi bọt. Natri clorua rắn được bổ sung vào pha nước. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng 2-metyltetrahydrofuran. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa 2 lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô để thu được 12,6 g chất thô. Chất này được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 20% 2M ammoniac / metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis) (6,6 g, 18 mmol, hiệu suất 50,7%). LCMS (ESI) m/z 367,1 (M+1).

Bước 4: Ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (hỗn hợp trans / cis)



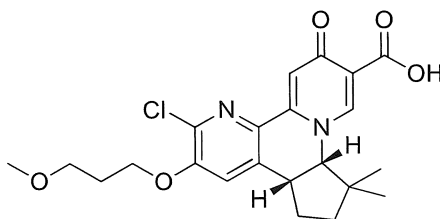
5-(2-Amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis) (6,6 g, 18 mmol) và ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (3,94 g, 23,4 mmol) trong axit axetic (150 mL) được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô trong chân không. Toluene được bổ sung vào và được làm bay hơi quay vài lần để loại bỏ axit axetic còn sót. Quá trình bay hơi cuối cùng thu được chất thô ethyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat. LCMS (ESI) m/z 517,1 (M+1). Chất thô ethyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat này được hòa tan trong N,N-dimethylformamit (DMF) (75 mL) trước khi kali cacbonat (12,4 g, 90 mmol) và 1-bromo-3-metoxypentan (4,05 mL, 36,0 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bồn nước đá và được dập tắt phản ứng bằng nước. Chất rắn được kết tủa. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Chất rắn nổi lên ở bề mặt phân cách pha và do đó hỗn hợp được chiết 1 lần bằng diclometan. Các chất rắn được hòa tan và sản phẩm được thấy trong pha hữu cơ. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa 2 lần bằng 5% lithi clorua, rửa 1 lần bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại được tạo huyền phù đặc trong ethyl ete và kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô bằng không khí để thu được ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (trans triệt quang) (5,21 g, 8,85 mmol, hiệu suất 49,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (ESI) m/z 589,2 (M+1). Dịch lọc được cô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient hoặc 0% đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (hỗn hợp trans / cis) (2,59 g, 3,08 mmol, hiệu suất 17,1%, độ tinh khiết 70%). LCMS (ESI) m/z 589,2 (M+1).

Bước 5: Ethyl 2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (hỗn hợp trans / cis)



Bình đáy tròn chứa thanh khuấy, ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylxclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (hỗn hợp trans / cis) (5,57 g, 9,46 mmol), kali axetat (4,64 g, 47,3 mmol), và paladi(II) bromua (0,504 g, 1,89 mmol) được làm sạch bằng nitor trong 20 phút sử dụng vách ngăn với kim vào / kim ra. N,N-Dimetylformamit (DMF) (75 mL) được làm sạch bằng nitor trong 20 phút trước khi được bổ sung vào bình phản ứng. Bình phản ứng được đặt vào bồn dầu mà đã được gia nhiệt trước đến 100°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua đệm celite. Đệm celite được rửa bằng diclometan và dịch lọc được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được ethyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (hỗn hợp trans / cis) (3,15 g, 6,83 mmol, hiệu suất 72,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (ESI) m/z 461,3 (M+1).

Bước 6: Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



Bổ sung dung dịch lithi hydroxit monohydrat (1,434 g, 34,2 mmol) trong nước (30 mL) vào dung dịch chứa ethyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (hỗn hợp trans / cis) (3,15 g, 6,83 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. LC-MS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm cis triệt quang mong muốn. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng axit clohydric 0,5M (100 mL). Kết tủa được thu gom bằng cách lọc và bánh lọc

được rửa kỹ bằng nước. Bánh lọc được làm khô bằng không khí trong vài giờ với việc hút chân không trên phễu Buchner cho đến khi các chất rắn thể hiện không còn ẩm bằng cách kiểm tra bằng mắt. Bánh lọc được hòa tan trong 150 mL diclometan. Việc hòa tan hoàn toàn đòi hỏi phải khuấy trong vài phút. Dung dịch được làm khô trên natri sulfat và cô để thu được axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang) (2,6 g, 6,01 mmol, hiệu suất 88%).

Chất triệt quang này được tinh chế trong vài mẻ sử dụng các điều kiện: Cột = Chiralpak IC, 10 mm x 250mm (5u); Pha động = 3:1 MeOH/EtOH + 0,1% TFA; Lưu lượng = 10 mL/phút; Thể tích tiêm = 500 uL (nồng độ 30 mg/mL, DCM được sử dụng làm dung môi tiêm); Bước sóng thu gom = 254 nm. Các phân đoạn tương ứng với đỉnh 1 được cô. Các phần còn lại thu được được tạo huyền phù đặc trong etyl ete, siêu âm, khuấy trong 10 phút, và sau đó hỗn hợp khuấy trộn được làm nguội trong bồn nước đá. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc chân không, làm khô bằng không khí, và làm khô trong độ chân không cao để thu được axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (1,24 g, 2,87 mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z 433,2 ($M+1$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,72 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 4,19 - 4,39 (m, 2 H), 3,94 (td, $J=8,68, 3,32$ Hz, 1 H), 3,51 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 2,03 (quin, $J=6,25$ Hz, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 1 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,15 (s, 3 H), 0,40 (s, 3 H).

Bước 1

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, xantphos, NaOtBu, THF, 70 °C, 16 h

Bước 2

$\text{NaBH}_3\text{CN}, \text{NH}_4\text{OAc}$, MeOH, 65° C, 3 ngày

cis / trans

Bước 3

$\text{BBR}_3, 1,2\text{-DCE}$, 70 °C

cis / trans

Bước 4

$\text{I}_2, \text{K}_2\text{CO}_3$, nước, RT, 48h

Bước 5

$\text{EtOCOCH=CC(=O)OC(=O)c1ccc(O)cc1}$, AcOH, 100 °C, 3h

cis / trans

Bước 6

$\text{Br(CH}_2)_3\text{OCH}_3$, K_2CO_3 , DMF, 60° C, 1h

cis / trans

Bước 7

PdBr_2 , KOAc, DMF, 100 °C, 16h

cis / trans

Bước 8

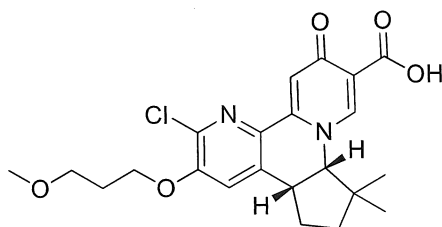
$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1,4-dioxan:nước (1:1), 65°C

cis triệt quang

Bước 9

Rửa giải không đối xứng

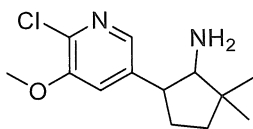
Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

COc1cc(Cl)nc(C2CCC(C)(C)C2=O)c1

72

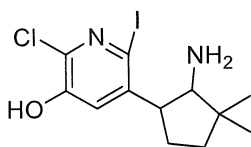
được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61 g, hiệu suất 54%), LCMS (ESI) m/z 253,9 (M+1).

Bước 2: 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylxyclopentan-1-amin (hỗn hợp trans / cis)



Bổ sung NH_4OAc (182 g, 2365 mmol) vào dung dịch 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylxyclopentan-1-on (60 g, 236,5 mmol) trong metanol (1,2 L). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 30 phút. NaBH_3CN được bổ sung (29,7 g, 473 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 3 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất thô (55 g). LCMS (ESI) m/z : 255,7(M + 1). Chất này được xử lý trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

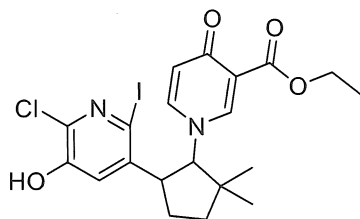
Bước 3: Điều chế 5-(2-amino-3,3-dimetylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (hỗn hợp trans / cis)



Bổ sung BBr_3 (22,27 mL, 236 mmol) vào dung dịch chứa 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylxyclopentan-1-amin (60 g, 236 mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (1300 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, metanol (1,5 L) được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại thu được được xử lý trong nước (1 L) và điều chỉnh độ pH ở mức kiềm tính bằng cách sử dụng kali cacbonat (325 g, 2355 mmol). Lớp nước được rửa bằng DCM (200 mL). Bổ sung iot (120 g, 471 mmol) vào lớp nước và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, natri sulfit (200 g) được bổ sung vào để dập tắt phản ứng của iot dư. Axit axetic (250 mL) được bổ sung và chiết bằng 2-metyl THF (2*1L). Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được nghiền bằng 20%

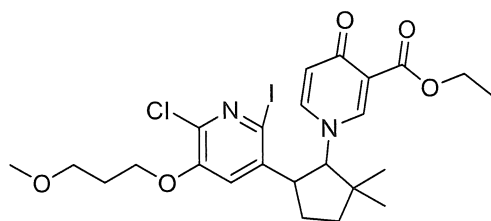
diclometan trong hexan (2*600 mL). Chất rắn thu được được lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35 g, hiệu suất 21,89%). LCMS (54%) (ESI) m/z: 367 (M + 1).

Bước 4: Ethyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (hỗn hợp trans / cis)



Huyền phù chứa 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (87 g, 237 mmol), ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (45,9 g, 273 mmol) và axit axetic (1,8 L) được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô và được làm đồng bay hơi với toluen (4*200 mL) và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (230-400 silicagel) sử dụng 10~15% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51 g, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm. LCMS (53%) (ESI) m/z: 517 (M + 1).

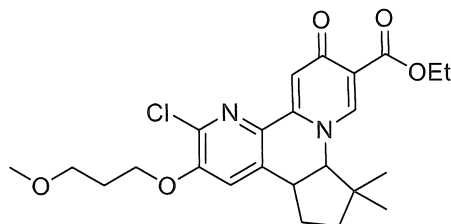
Bước 5: Ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (hỗn hợp trans / cis)



Bổ sung K₂CO₃ (68,2 g, 493 mmol) và 1-bromo-3-metoxypopan (30,2 g, 197 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (51 g, 99 mmol) trong N,N-dimetylformamit (580 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng nước lạnh băng (1500 mL) và chiết bằng DCM (2 L). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc

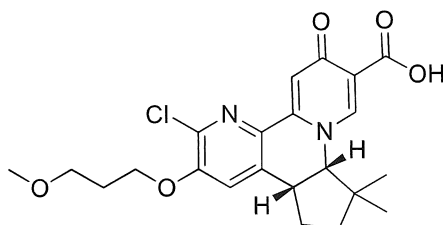
ký cột (230-400 silicagel) sử dụng 0~10% metanol trong DCM làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (52 g, hiệu suất 84%). LCMS (ESI) m/z: 588,8 (M+1).

Bước 6: Etyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (hỗn hợp trans / cis)



Bổ sung kali axetat (43,3 g, 442 mmol) vào dung dịch etyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy) pyridin-3-yl)-2,2-dimetylxclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (52 g, 88 mmol) trong N,N-dimetylformamit (550 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 20 phút. Paladi(II) bromua (4,70 g, 17,66 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và rửa bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (250 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột (230-400 silicagel) sử dụng 2~5% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20 g, hiệu suất 42%). LCMS (ESI) m/z: 461,1 (M + 1).

Bước 7: axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

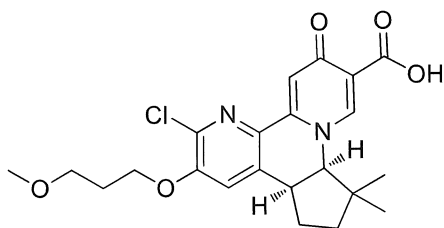


Bổ sung lithi hydroxit.H₂O (7,9 g, 190,14 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (17,5 g, 38 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL) và nước (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại thu được được xử lý trong DCM (250 mL). Bổ sung HCl 1,5N vào hỗn hợp này cho đến khi độ pH = 6. Lớp hữu cơ được tách ra và làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được 15 g (hiệu suất: 91%) hỗn hợp triệt quang. Hỗn hợp triệt quang này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5 g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phương pháp HPLC không đối xứng: Chiral pak IC (21*250), 5 mics, pha động A:0,1% TFA trong Metanol, B:0,1% TFA trong Etanol; A: B:75:25, Lưu lượng: 25 ml/phút. Thời gian lưu đỉnh thứ nhất: 5,4. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 8,62 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,73 (d, J = 8,96 Hz, 1H), 4,33 - 4,28 (m, 2H), 3,95 - 3,94 (m, 1H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,39 - 2,38 (m, 1H), 2,28 - 2,27 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,40 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 432,9 (M + 1).

Ví dụ 2 (Hợp chất 221)

Axit (4bS,7aR)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



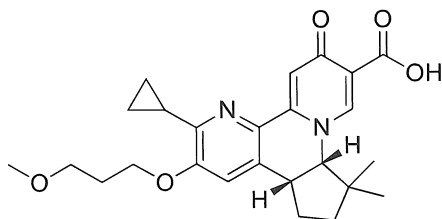
Bước 1: axit (4bS,7aR)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang) (500 mg) được tinh chế bằng cách sắc ký không đối xứng. Cột = Chiralpak IC, 10 mm x 250mm (5u), pha động = 3:1 MeOH/EtOH + 0,1% TFA, Lưu lượng = 10 mL/phút, Thể tích tiêm = 500 uL (nồng độ 30 mg/mL); DCM được sử dụng làm dung môi tiêm, Bước sóng thu gom = 254 nm. Sản phẩm ở đỉnh 2 được cô để thu được axit (4bS,7aR)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (190 mg, 0,438 mmol, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z 433,3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,69 (d,

$J=8,98$ Hz, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 2 H), 3,84 - 3,96 (m, 1 H), 3,48 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,30 - 2,43 (m, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,00 (quin, $J=6,15$ Hz, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 1,37 - 1,48 (m, 1 H), 1,12 (s, 3 H), 0,37 (s, 3 H).

Ví dụ 3: (Hợp chất 222)

Axit (4bR,7aS)-2-Xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



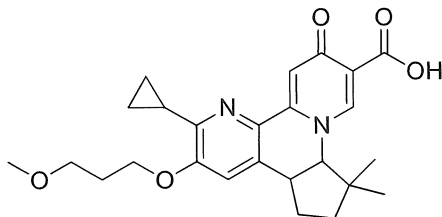
Bước 1: axit (4bR,7aS)-2-Xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Lọ phản ứng chứa thanh khuấy, axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (81 mg, 0,19 mmol), kali cacbonat (103 mg, 0,748 mmol), axit xyclopropylboronic (32,1 mg, 0,374 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (43,2 mg, 0,037 mmol) được làm sạch kỹ bằng dòng nitơ (kim vào / kim ra). 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung vào và lọ phản ứng được đặt vào bộ gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100°C . Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng 2-metyl-tetrahydrofuran và nước. Axit axetic được bổ sung từ từ và cẩn thận (sự sủi bọt) cho đến khi pha nước được trung hòa. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng 2-metyl-tetrahydrofuran. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được gom lại và cô cho đến khi thấy có kết tủa trắng. Lượng nhỏ axetonitril được bổ sung vào và dung dịch trở nên trong suốt. Dung dịch được làm khô lạnh để thu được axit (4bR,7aS)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (67 mg, 0,151 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS (ESI) m/z 439,1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 4,64 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 4,08 - 4,33 (m, 2 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 3,50

(t, $J=6,25$ Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 2,16 - 2,38 (m, 2 H), 2,01 (quin, $J=6,15$ Hz, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 1,32 - 1,45 (m, 1 H), 1,12 (s, 3 H), 0,92 - 1,05 (m, 4 H), 0,34 (s, 3 H).

Ví dụ 4: (Hợp chất 223)

Axit 2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang)

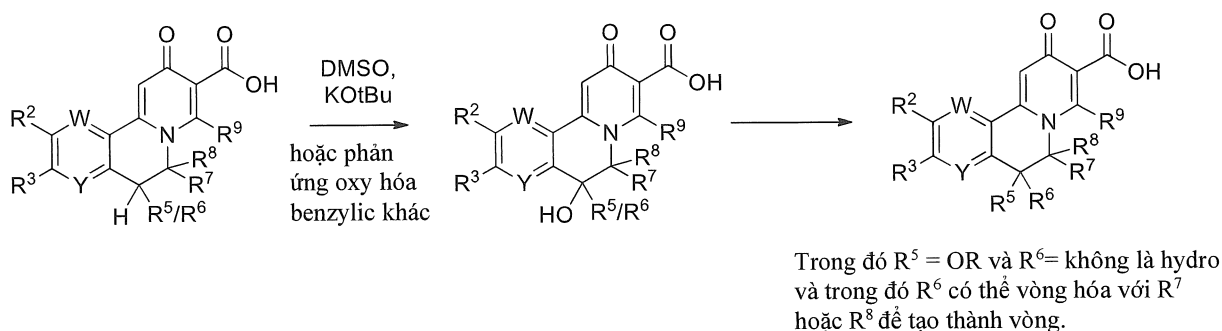


Bước 1: axit 2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang)

Lọ phản ứng chứa thanh khuấy, etyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (cis triệt quang) (200 mg, 0,434 mmol), kali cacbonat (240 mg, 1,74 mmol), axit xyclopropylboronic (74,5 mg, 0,868 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (100 mg, 0,087 mmol) được làm sạch kỹ bằng dòng nitơ (kim vào / kim ra). 1,4-Dioxan (4 mL) được bổ sung vào và lọ phản ứng được đặt vào bộ gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 100°C. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Axit xyclopropylboronic bổ sung (74,5 mg, 0,868 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (100 mg, 0,087 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp tiếp tục được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. hỗn hợp được để nguội và được lọc qua nút celite. Nút celite được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô để thu được chất thô etyl 2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat. Chất trung gian thô này được hòa tan trong metanol (2 mL) trước khi dung dịch lithi hydroxit monohydrat (182 mg, 4,34 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit 2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-

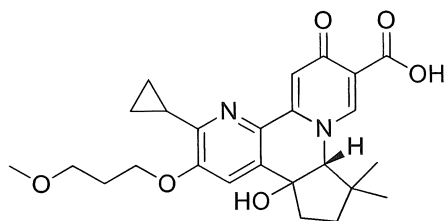
hexahydroxycyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang) (50 mg, 0,114 mmol, hiệu suất 26,3%) dưới dạng bột màu nâu vàng nhạt. LCMS (ESI) m/z 439,3 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 4,64 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,28 (m, 2 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 3,50 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 2,16 - 2,38 (m, 2 H), 1,96 - 2,04 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,34 - 1,44 (m, 1 H), 1,12 (s, 3 H), 0,93 - 1,06 (m, 4 H), 0,34 (s, 3 H).

Sơ đồ 5 – Điều chế các hợp chất như hợp chất theo ví dụ 5



Ví dụ 5: (Hợp chất 224)

Axit (7aR)-2-Xyclopropyl-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxycyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



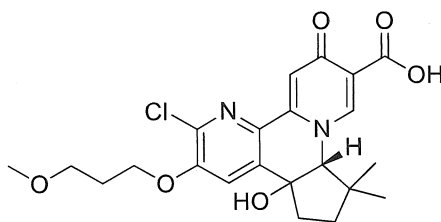
Bước 1: axit (7aR)-2-xyclopropyl-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxycyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Kali tert-butoxit (13,3 mg, 0,119 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (4bR,7aS)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxycyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (13 mg, 0,030 mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được tiêm vào cột pha đảo áp suất trung bình và được rửa giải (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được

làm khô lạnh để thu được axit (7aR)-2-xyclopropyl-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (chất đồng phân riêng lẻ) (6 mg, 0,013 mmol, hiệu suất 43,6%) dưới dạng bột màu trắng nhạt. LC-MS và NMR là phù hợp với sản phẩm mong muốn. LCMS (ESI) m/z 455,3 ($M+1$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,12 - 4,35 (m, 2 H), 3,51 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 2,02 (quin, $J=6,15$ Hz, 2 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,13 - 1,26 (m, 4 H), 0,97 - 1,10 (m, 4 H), 0,24 (s, 3 H).

Ví dụ 6: (Hợp chất 225)

Axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

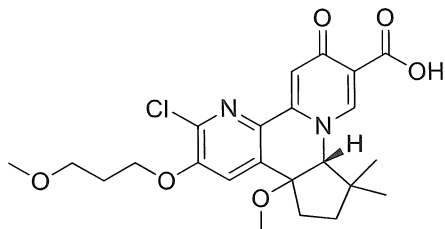


Bước 1: axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Kali tert-butoxit (15,5 mg, 0,139 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (15 mg, 0,035 mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được tiêm vào cột pha đảo áp suất trung bình và rửa giải (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (7 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 44,6%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS (ESI) m/z 449,1 ($M+1$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,74 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,18 - 4,43 (m, 2 H), 3,49 (t, $J=6,25$ Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,21 (dt, $J=13,47, 8,88$ Hz, 1 H), 2,01 (quin, $J=6,15$ Hz, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,21 - 1,29 (m, 1 H), 1,18 (s, 3 H), 0,27 (s, 3 H).

Ví dụ 7: (Hợp chất 226)

Axit (7aR)-2-clo-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



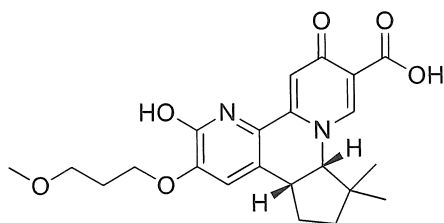
Bước 1: axit (7aR)-2-clo-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (1,87 mg, 0,047 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-metoxipropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (7 mg, 0,016 mmol) và metyl iodua (2,9 μ l, 0,047 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng nước. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp được tiêm vào cột sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit (4bS,7aR)-2-clo-4b-metoxi-3-(3-metoxipropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic dưới dạng bột màu trắng nhạt. LCMS (ESI) m/z 463,2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 4,26 - 4,42 (m, 2 H), 3,49 (t, *J*=6,25 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,66 (dt, *J*=13,56, 6,68 Hz, 1 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 2,01 (quin, *J*=6,15 Hz, 2 H), 1,63 - 1,74 (m, 1 H), 1,28 - 1,40 (m, 1 H), 1,19 (s, 3 H), 0,29 (s, 3 H).

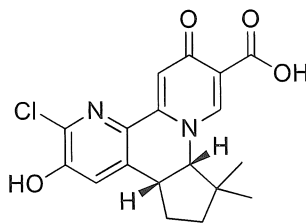
Ví dụ 8 (Hợp chất 227) và Ví dụ 9 (Hợp chất 228)

Axit (4bR,7aS)-2-Hydroxy-3-(3-metoxipropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-hydroxy-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic



Ví dụ 8



Ví dụ 9

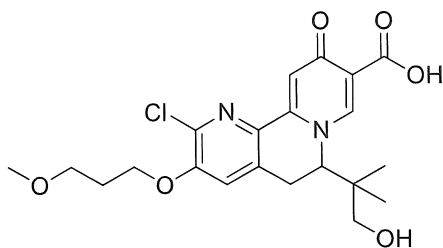
Hỗn hợp của axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (61 mg, 0,141 mmol) trong natri hydroxit (2M) (4 mL, 8 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tiêm vào cột pha đảo áp suất trung bình và rửa giải (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). 2 bộ phân đoạn được làm khô lạnh riêng rẽ để thu được:

Ví dụ 8: axit (4bR,7aS)-2-Hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (20 mg, 0,048 mmol, hiệu suất 34%). LCMS (ESI) m/z 415,2 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,15 - 11,71 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,97 - 7,27 (m, 1 H), 4,61 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,45 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,11 - 2,33 (m, 2 H), 1,96 (quin, $J=6,25$ Hz, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 1 H), 1,31 - 1,45 (m, 1 H), 1,11 (s, 3 H), 0,42 (s, 3 H).

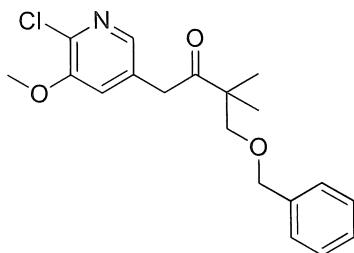
Ví dụ 9: axit (4bR,7aS)-2-clo-3-hydroxy-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (8 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 15,6%). LCMS (ESI) m/z 361,1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,85 (br. s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 4,66 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 3,80 - 3,94 (m, 1 H), 2,25 - 2,43 (m, 2 H), 1,94 - 2,08 (m, 1 H), 1,52 - 1,64 (m, 1 H), 1,38 - 1,49 (m, 1 H), 1,11 (s, 3 H), 0,37 (s, 3 H).

Ví dụ 10: (Hợp chất 229)

Axit 2-clo-6-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

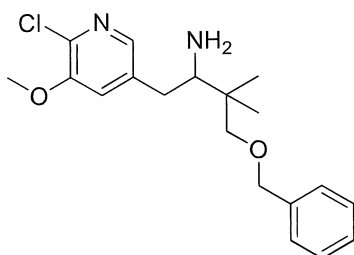


Bước 1: 4-(Benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on



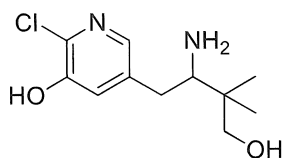
Bình được nạp thanh khuấy, 5-bromo-2-clo-3-metoxypyridin (5,8 g, 26 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,358 g, 0,391 mmol), và natri tert-butoxit (4,41 g, 45,9 mmol). Làm sạch bình bằng dòng nitơ trước khi 4-(benzyloxy)-3,3-dimetylbutan-2-on (5,45 g, 26,4 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (100 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 50% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn được cô để thu được 4-(benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (5,62 g, 16,2 mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI) m/z 348,2 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM- d) δ ppm 7,70 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,39 (m, 5 H), 7,01 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,79 (s, 5 H), 3,52 (s, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Bước 2: 4-(Benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin



Hỗn hợp của 4-(benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (3 g, 8,6 mmol) và amoni axetat (9,97 g, 129 mmol) trong metanol (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri xyanoborohydrua (1,08 g, 17,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đến còn ~15 mL, dập tắt phản ứng bằng natri hydroxit 1M, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được chất thô 4-(benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (2,84 g, 5,62 mmol, hiệu suất 65%). LCMS (ESI) m/z 349,3 (M+1).

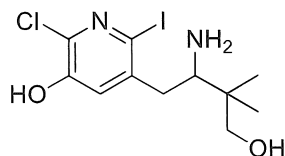
Bước 3: 5-(2-Amino-4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol



Bo tribromua (2,66 mL, 28,1 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (2,84 g, 5,62 mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (100 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Chất rắn dạng dầu kết tủa ở đáy của bình. Chất rắn này được nạo ra khỏi thành bình và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Kết tủa rắn dạng dầu phủ lên đáy bình. Pha lỏng được gạn và rót vào nước đá. Kết tủa trong bình phản ứng ban đầu được tạo huyền phù đặc trong 1,2-dicloetan (DCE) mới (100 mL) và khuấy trong khi 1 mL (~2 đương lượng) bo tribromua mới được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm mát bằng bồn nước đá, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ cẩn thận 100 mL metanol, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 /axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 20%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được 5-(2-amino-4-hydroxy-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol (910 mg, 3,72 mmol, hiệu suất 66,2%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS (ESI) m/z 245,2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,80 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 7,59 (br. s., 3 H), 7,25 (d, *J*=1,95

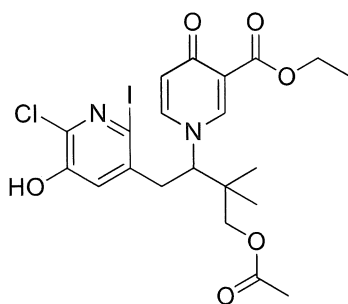
Hz, 1 H), 3,31 - 3,38 (m, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 0,95 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H).

Bước 4: 5-(2-Amino-4-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol



Iot (233 mg, 0,919 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy của 5-(2-amino-4-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-2-clopyridin-3-ol (225 mg, 0,919 mmol) và kali cacbonat (381 mg, 2,76 mmol) trong nước (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Natri sulfit rắn được bổ sung từng phần vào hỗn hợp cho đến khi màu biến mất. Hỗn hợp dạng nước này được tiêm vào cột C18 pha đảo áp suất trung bình và sau đó rửa giải bằng axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 50%. Các phân đoạn gom lại được làm khô lạnh để thu được 5-(2-amino-4-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (164 mg, 0,443 mmol, hiệu suất 48,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z 371,0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 3,13 - 3,41 (m, 2 H), 2,70 - 2,88 (m, 2 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 0,92 (s, 3 H), 0,84 (s, 3 H).

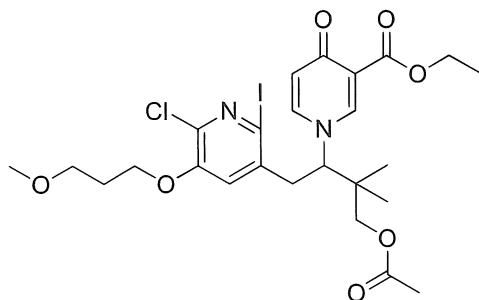
Bước 5: Etyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



5-(2-Amino-4-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (164 mg, 0,443 mmol) và etyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (83 mg, 0,494 mmol) trong axit axetic (4 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). 2 bộ phân đoạn được cô riêng rẽ để thu được etyl 1-(1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-

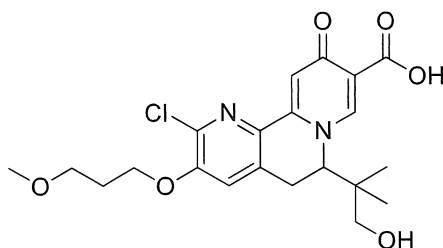
yl)-4-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (83 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 36%) và ethyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (27 mg, 0,048 mmol, hiệu suất 11%). LCMS (ESI) m/z 563,2 (M+1).

Bước 6: Ethyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



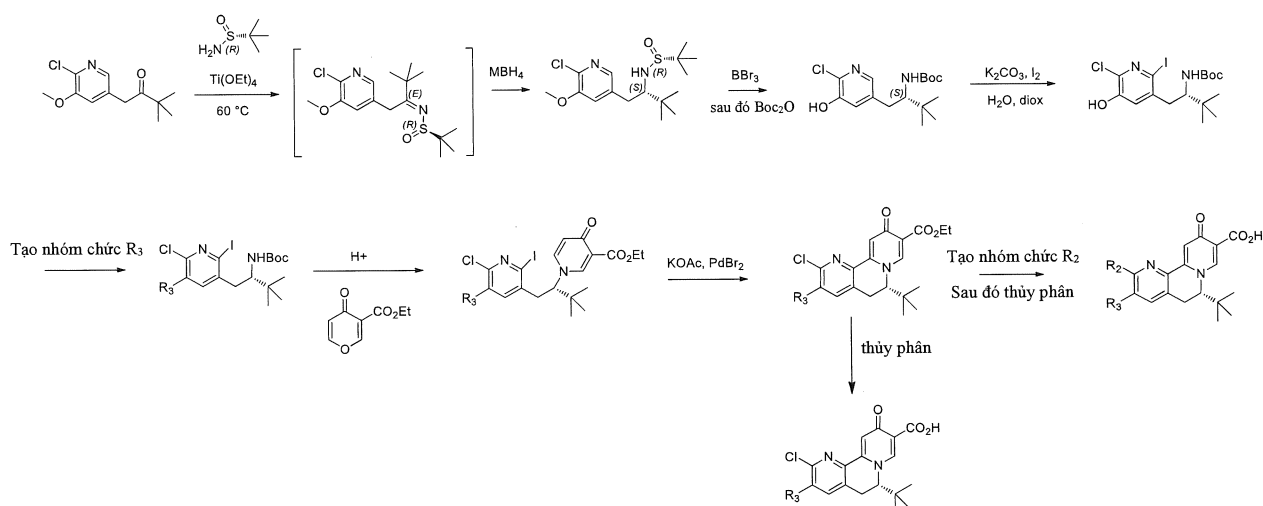
Ethyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (27 mg, 0,048 mmol), kali cacbonat (26,5 mg, 0,192 mmol), và 1-bromo-3-metoxypopropan (19 mg, 0,124 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt phản ứng bằng nước và chiết 2 lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, rửa bằng 5% lithi clorua (dung dịch nước), và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được ethyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (15 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 49,2%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS (ESI) m/z 635,9 (M+1).

Bước 7: axit 2-clo-6-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



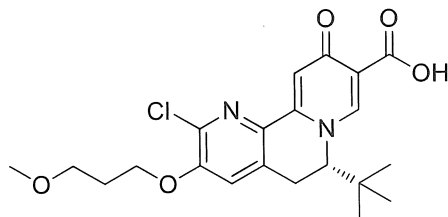
Bình đáy tròn chứa thanh khuấy, ethyl 1-(4-axetoxy-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (14 mg, 0,022 mmol), kali axetat (4,33 mg, 0,044 mmol), và paladi(II) bromua (1,2 mg, 4,4 μ mol) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. N,N-Dimetylaxetamit (DMA) (1 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 5 phút trước khi được bổ sung vào bình phản ứng. Bình phản ứng được đặt vào bồn dầu mà đã được gia nhiệt trước đến 90°C và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite, và dịch lọc được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được gom lại và kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxit 1M. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và cô. Phần còn lại thu được được hòa tan trong nước và axit hóa đến độ pH = 3-4 bằng dung dịch axit clohydric 1M. Hỗn hợp được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit 2-clo-6-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (3 mg, 6,9 μ mol, hiệu suất 31%). LCMS (ESI) m/z 437,2 (M+1).

Sơ đồ tổng quát 6 để điều chế các hợp chất theo các ví dụ 11-25

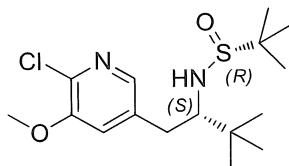


Ví dụ 11 (Hợp chất 230)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

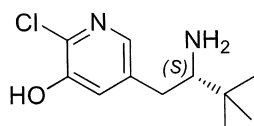


Bước 1: (R)-N-((S)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Dung dịch chứa 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (2,54 g, 10,50 mmol), (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,55 g, 21,00 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,99 g, 26,3 mmol) trong toluen (8,5 mL) được khuấy trong 10 phút ở 60°C và sau đó bình phản ứng được hút chân không. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong điều kiện chân không trong 24 giờ. Bình phản ứng được tái tạo áp suất bằng nitơ và toluen (5 mL) và THF (35 mL) được bổ sung vào đó. Dung dịch LiBH_4 (15,8 mL, 2M trong THF, 31,5 mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng THF (130 mL) và nước muối (3 mL), khuấy trong 30 phút, và sau đó lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/hexan) để thu được (R)-N-((S)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,58 g, 71%) dưới dạng chất đồng phân không đối quang chính. LCMS (m/z , ES^+) = 346,9, 348,1 ($\text{M}+1$).

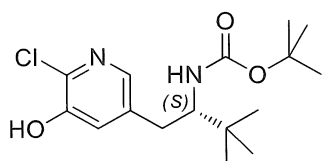
Bước 2: (S)-5-(2-Amino-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol



Dung dịch chứa (R)-N-((S)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,56 g, 7,38 mmol) trong 1,2-dicloetan (36,9 mL) được khuấy ở 0°C . Bo tribromua (4,88 mL, 51,7 mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bồn làm lạnh và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung

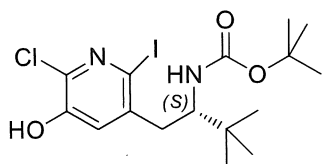
dịch được làm lạnh đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH vào đó. Huyền phù thu được được làm bay hơi. EtOAc được bổ sung vào và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô để thu được (S)-5-(2-amino-3,3-dimethylbutyl)-2-clopyridin-3-ol, dưới dạng muối bis HBr. (2,89 g, định lượng) LCMS (m/z , ES⁺) = 229,1, 231,1 (M+1).

Bước 3: (S)-tert-Butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate



Triethylamin (0,95 mL, 6,85 mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa (S)-5-(2-amino-3,3-dimethylbutyl)-2-clopyridin-3-ol. 2HBr (1,36 g, 3,42 mmol) và Boc-anhydrit (0,87 mL, 3,73 mmol) trong THF (34,2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ và sau đó được bay hơi đến khô. Chất rắn được tạo huyền phù trong diethyl ete, tách bằng cách lọc và sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (4x) và các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc và bay hơi để tạo ra (S)-tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate (định lượng giả định). LCMS (m/z , ES⁺) = 329,6, 331,2 (M+1).

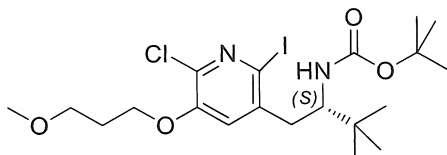
Bước 4: (S)-tert-Butyl (1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate



Iot (0,87 g, 3,42 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (S)-(1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate (1,13 g, 3,42 mmol) và K₂CO₃ (1,42 g, 10,26 mmol) trong nước (8,6 mL) và 1,4-dioxan (8,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm iot (0,20 g, 0,79 mmol) và K₂CO₃ (0,40 g, 7,23 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 5 giờ. Na₂SO₃ rắn được bổ sung vào trong khi khuấy cho đến khi dung dịch không còn màu nâu sẫm nữa. Dung dịch được pha loãng bằng nước muối và EtOAc.

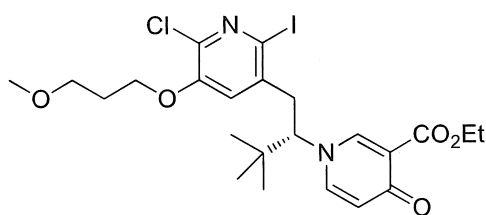
Pha nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và bay hơi để tạo ra (S)-tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate dưới dạng bột màu vàng (1,56 g, định lượng). LCMS (m/z , ES+) = 455,1, 457,1 (M+1).

Bước 5: (S)-tert-Butyl (1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate (0,83 g, 1,84 mmol), K_2CO_3 (0,76 g, 5,51 mmol), và 1-bromo-3-metoxypopan (0,56 g, 3,67 mmol) trong DMF (12,2 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được xử lý trong CH_2Cl_2 và H_2O . Pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và bay hơi để thu được tert-butyl (S)-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate (0,97 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (m/z , ES+) = 527,2, 529,2 (M+1).

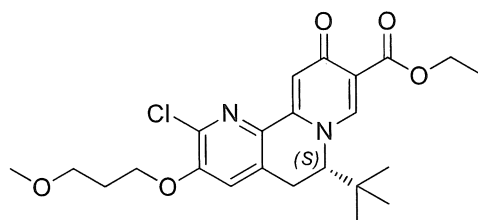
Bước 6: (S)-Etyl 1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan (6,89 mL, 27,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate (967 mg, 1,84 mmol) trong CH_2Cl_2 (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được bay hơi đến khô. Chất rắn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1 mL) và Et_3N (1 mL) và sau đó được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được xử lý trong NaHCO_3 bão hòa và CH_2Cl_2 . Pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và bay hơi để thu được (S)-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-

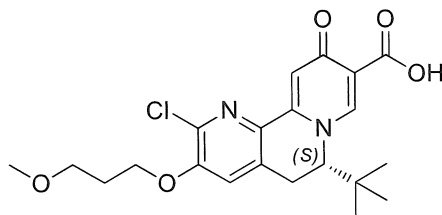
dimethylbutan-2-amin. Dung dịch chứa amin này và etyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (340 mg, 2,02 mmol) trong axit axetic (18,4 mL) được khuấy ở 100°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (10-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được etyl (S)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (593 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS (m/z, ES⁺) = 577,7, 579,2 (M+1).

Bước 7: (S)-Etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình chứa etyl (S)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,59 g, 1,03 mmol), kali axetat (0,20 g, 2,06 mmol), và paladi(II) bromua (0,055 g, 0,21 mmol) được làm sạch bằng nito. N,N-dimetylaxetamit (DMA) đã loại khí (10,3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (326 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,40 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,13 - 4,26 (m, 2 H), 3,93 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 2,15 (quin, J=6,0 Hz, 2 H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 0,86 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES⁺) = 449,3, 451,3 (M+1).

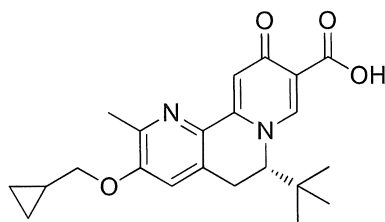
Bước 8: axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



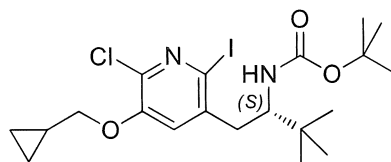
Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (42 mg, 0,094 mmol) trong LiOH 1M (1,7 mL) và MeOH (1,7 mL) được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong vài phút. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic (35,5 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 16,31 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,68 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 4,19 - 4,32 (m, 2 H), 3,40 - 3,60 (m, 4 H), 3,26 (s, 3 H), 2,04 (quin, $J=6,2$ Hz, 2 H), 0,75 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 421,3, 423,2 (M+1).

Ví dụ 12 (Hợp chất 231)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic



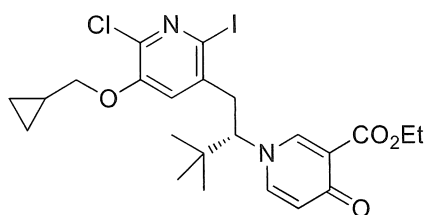
Bước 1: (S)-tert-Butyl (1-(6-chloro-5-(xyclopropylmethoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(6-chloro-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (0,73 g, 1,60 mmol), K_2CO_3 (0,66 g, 4,78 mmol), và (bromometyl)xyclopropan (0,43 g, 3,19 mmol) trong DMF (10,6 mL) được gia nhiệt ở

80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được xử lý trong CH₂Cl₂ và H₂O. Pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và bay hơi để thu được tert-butyl (S)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamát (0,81 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (m/z, ES+) = 508,8, 511,1 (M+1).

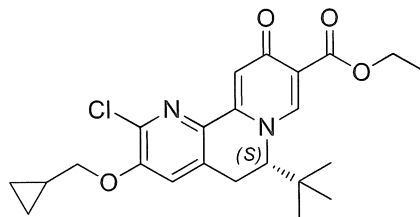
Bước 2: (S)-Etyl 1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Dung dịch hydro clorua 4M trong dioxan (5,98 mL, 23,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamát (812 mg, 1,60 mmol) trong CH₂Cl₂ (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được bay hơi đến khô. Chất rắn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (1 mL) và Et₃N (1 mL) và sau đó được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được xử lý trong dung dịch NaHCO₃ bão hòa và CH₂Cl₂. Pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và bay hơi để thu được (S)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin. LCMS (m/z, ES+) = 409,1, 411,1 (M+1).

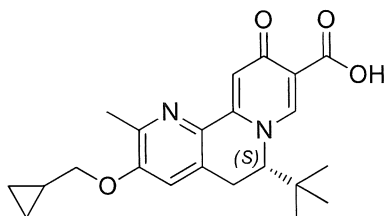
Dung dịch chứa amin nêu trên và etyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (295 mg, 1,76 mmol) trong axit axetic (16,0 mL) được khuấy ở 100°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được etyl (S)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (453 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS (m/z, ES+) = 559,4, 561,1 (M+1).

Bước 3: (S)-Etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmethoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình chứa ethyl (S)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,45 g, 0,81 mmol), kali axetat (0,16 g, 1,62 mmol), và paladi(II) bromua (0,043 g, 0,16 mmol) được làm sạch bằng nitơ. N,N-dimetylaxetamit (DMA) đã loại khí (8,1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi và phần còn lại thu được được xử lý trong CH₂Cl₂ và nước và lọc qua celite. Pha hữu cơ được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (10-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (216 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (m/z, ES⁺) = 431,2, 433,2 (M+1); >97% e.e. bằng HPLC không đối xứng.

Bước 4: axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



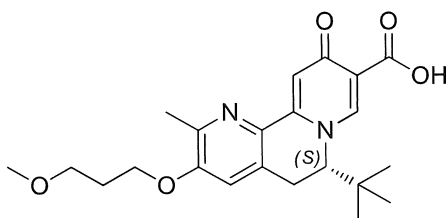
Dung dịch chứa ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (52,7 mg, 0,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,024 mmol), kali cacbonat (34 mg, 0,25 mmol), và trimetylboroxin (46 mg, 0,37 mmol) trong 1,4-dioxan (0,61 mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được (S)-etyl 6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (36,5 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,40 (q, J=7,0

Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,39 - 3,48 (m, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,41 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 0,69 (m, 2 H), 0,40 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 411,4 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (0,9 mL) và MeOH (0,9 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 1,5 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1,2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (27,7 mg, 59% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 16,53 (br. s., 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,44 (s., 1 H), 7,42 (s, 1 H), 4,58 - 4,69 (m, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 2,43 (s, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 1 H), 0,73 (s, 9 H), 0,65-0,55 (m, 2 H), 0,33 - 0,44 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 383,2 (M+1).

Ví dụ 13 (Hợp chất 232)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(3-metoxypoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

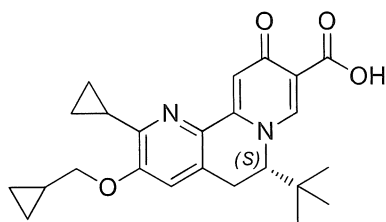


Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (47,7 mg, 0,11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,021 mmol), kali cacbonat (29 mg, 0,21 mmol), và trimetylboroxin (40 mg, 0,32 mmol) trong 1,4-dioxan (0,53 mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được (S)-etyl 6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (41,3 mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,39 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), 3,91 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 3,63-3,55 (m, 2 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,15 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,12 (quin, $J=6,1$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 0,84 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 429,4 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (1 mL) và MeOH (1 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 1,5 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1,2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypropoxy)-2-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (27,6 mg, 65% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,53 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 4,64 (d, *J*=6,3 Hz, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 3 H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,26 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,02 (quin, *J*=6,2 Hz, 2 H), 0,74 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 401,2 (M+1).

Ví dụ 14 (Hợp chất 233)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

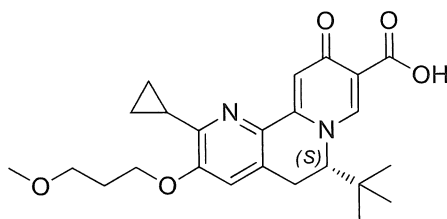


Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (53 mg, 0,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,025 mmol), kali cacbonat (51 mg, 0,37 mmol), và axit xyclopropylboronic (21 mg, 0,25 mmol) trong 1,4-dioxan (1,2 mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được (S)-etyl 6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (53,3 mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 4,38 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H), 3,88 (m, *J*=6,8, 2,1 Hz, 2 H), 3,43 (dd, *J*=16,8, 7,0 Hz, 1 H), 3,11 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 2,56 - 2,47 (m, 1 H), 1,39 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,35 - 1,29 (m, 1 H), 1,22 - 1,29 (m, 1 H), 1,04 - 1,19 (m, 2 H), 0,93 - 1,01 (m, 2 H), 0,82 (s, 9 H), 0,63 - 0,73 (m, 2 H), 0,44 - 0,38 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 437,4 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (1,2 mL) và MeOH (1,2 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (38,8 mg, 77% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,53 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,62 (d, *J*=6,3 Hz, 1 H), 4,05 - 3,94 (m, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 1,26 - 1,44 (m, 1 H), 0,93 - 1,06 (m, 4 H), 0,72 (s, 9 H), 0,65 - 0,59 (m, 2 H), 0,43 - 0,5 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES+) = 409,2 (M+1).

Ví dụ 15 (Hợp chất 234)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

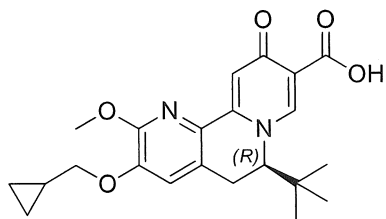


Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (46 mg, 0,10 mmol), Pd(PPh₃)₄, (24 mg, 0,020 mmol), kali cacbonat (42 mg, 0,31 mmol), và axit xyclopropylboronic (18 mg, 0,21 mmol) trong 1,4-dioxan (1,0 mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được (S)-etyl 6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (43,6 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,39 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,89 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,39 - 3,46 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,13 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 2,40 - 2,50 (m, 1 H), 2,15 (quin, *J*=6,1 Hz, 2 H), 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,14 - 1,22 (m, 1 H), 1,04 - 1,12 (m, 1 H), 0,93 - 1,02 (m, 2 H), 0,83 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES+) = 455,5 (M+1).

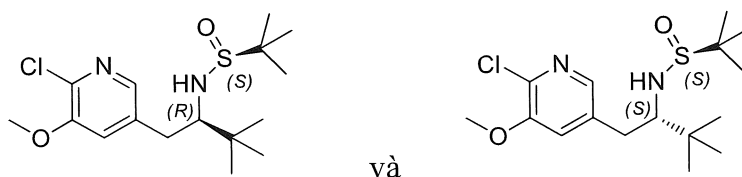
Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (1,2 mL) và MeOH (1,2 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (27,2 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,53 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,62 (d, *J*=6,3 Hz, 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 2 H), 3,42 - 3,57 (m, 4 H), 3,26 (s, 3 H), 2,41 - 2,46 (m, 1 H), 2,05 (quin, *J*=6,2 Hz, 2 H), 0,94 - 1,06 (m, 4 H), 0,73 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 427,2 (*M*+1).

Ví dụ 16 (Hợp chất 235)

Axit (R)-6-(tert-Butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



Bước 1: (S)-N-((R)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit và (S)-N-((S)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



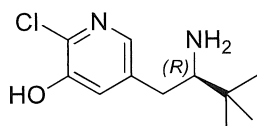
Dung dịch chứa 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (2,56 g, 10,57 mmol), (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,56 g, 21,14 mmol), Ti(OEt)₄ (6,03 g, 26,4 mmol) trong toluen (8,5 mL) được khuấy trong 10 phút ở 60°C và bình phản ứng được hút chân không. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong chân không trong 24 giờ. Bình phản ứng được tái tạo áp suất bằng nitơ, toluen (5 mL) và Ti(OEt)₄ (2,4 g, 10,5 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong chân không trong 4 giờ. Bình phản ứng được tái tạo áp suất bằng nitơ, toluen (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong chân không trong 3 giờ nữa. Sau đó hỗn hợp phản

ứng đặc được xử lý trong THF (70,5 mL), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ bổ sung (2,4 g, 10,5 mmol) được thêm vào, và dung dịch được làm lạnh đến -30°C . NaBH_4 (1,20 g, 31,7 mmol) được bổ sung vào từng phần. Sau đó hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng THF (130 mL) và nước muối (3 mL), khuấy trong 30 phút, và sau đó lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và tinh chế bằng cách sắc ký silicagel để thu được hai chất đồng phân không đối quang.

Chất đồng phân không đối quang chính là chất rắn màu trắng: (S)-N-((R)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,8 g, 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,81 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,26 (m, 1 H), 3,06 - 3,15 (m, 2 H), 2,72 (dd, $J=14,8$, 8,2 Hz, 1 H), 1,17 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 346,8, 348,5 (M+1).

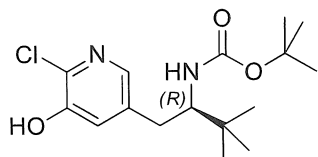
Chất đồng phân không đối quang phụ là dầu trong: (S)-N-((S)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,2 g, 33%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,77 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,02 (dd, $J=14,1$, 2,7 Hz, 1 H), 2,55 (dd, $J=14,1$, 10,5 Hz, 1 H), 1,08 (s, 9 H), 0,98 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 346,8, 348,0 (M+1).

Bước 2: (R)-5-(2-Amino-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol



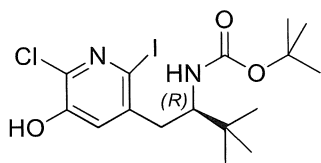
Dung dịch chứa (S)-N-((R)-1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,82 g, 5,26 mmol) trong 1,2-dicloetan (26,3 mL) được khuấy ở 0°C . Bo tribromua (3,48 mL, 36,8 mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bồn làm lạnh và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được làm lạnh đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận MeOH. Huyền phù thu được được bay hơi. EtOAc được bổ sung vào và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô để thu được (S)-5-(2-amino-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol, dưới dạng muối bis HBr. (2,1 g, định lượng) LCMS (m/z , ES+) = 229,2, 231,2 (M+1).

Bước 3: (R)-tert-Butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat



Huyền phù được khuấy chứa (R)-5-(2-amino-3,3-dimethylbutyl)-2-clopyridin-3-ol. 2HBr (1,0 g, 2,51 mmol) và Boc-anhydrit (0,80 g, 3,67 mmol) trong THF (25,1 mL) được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. THF (10 mL) và triethylamin (0,35 mL, 2,51 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Triethylamin bổ sung (0,35 mL, 2,51 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó dung dịch được bay hơi đến khô. Chất rắn được tạo huyền phù trong diethyl ete, phân tách bằng cách lọc và rửa bằng diethyl ete bổ sung. Chất rắn được xử lý trong EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ loãng và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và bay hơi để tạo ra (R)-tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate (1,01 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (m/z, ES⁺) = 329,2, 331,2 (M+1).

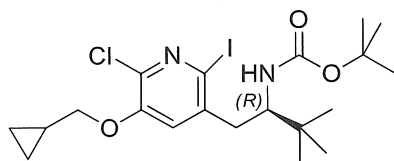
Bước 4: (R)-tert-Butyl (1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate



Iot (0,64 g, 2,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (R)-(1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate (0,83 g, 2,51 mmol) và K₂CO₃ (1,04 g, 7,53 mmol) trong nước (6,3 mL) và 1,4-dioxan (6,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ.

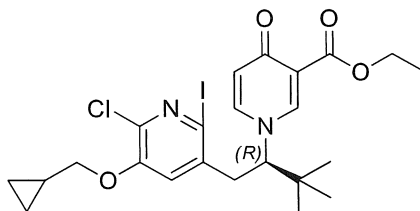
Na₂SO₃ rắn được bổ sung vào trong khi khuấy cho đến khi dung dịch không còn màu nâu sẫm nữa. Dung dịch được pha loãng bằng nước muối và EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc và bay hơi để tạo ra (R)-tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)carbamate dưới dạng bột màu vàng (0,38 g, 34%). LCMS (m/z, ES⁺) = 455,4, 457,1 (M+1).

Bước 5: (R)-tert-Butyl (1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (0,3819 g, 0,840 mmol), K_2CO_3 (0,35g, 2,52 mmol), và (bromometyl)xyclopropan (0,23 g, 1,68 mmol) trong DMF (5,6 mL) được gia nhiệt ở $80^\circ C$ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được xử lý trong CH_2Cl_2 và H_2O . Pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và bay hơi để thu được tert-butyl (R)-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (415,4 mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (m/z , ES $^+$) = 509,2, 511,2 (M+1).

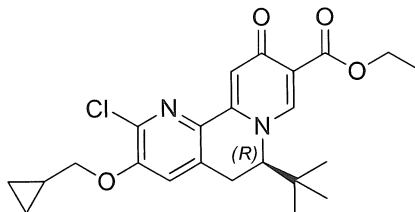
Bước 6: Etyl (R)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Hydro clorua 4M trong dioxan (3,06 mL, 12,25 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (0,42g, 0,82 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được bay hơi đến khô. Chất rắn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1 mL) và Et_3N (1 mL), khuấy, và sau đó được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được xử lý trong $NaHCO_3$ bão hòa và CH_2Cl_2 . Pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và bay hơi để thu được (R)-1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin. Dung dịch chứa amin này và etyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (151 mg, 0,90 mmol) trong axit axetic (8,2 mL) được khuấy ở $100^\circ C$ trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký

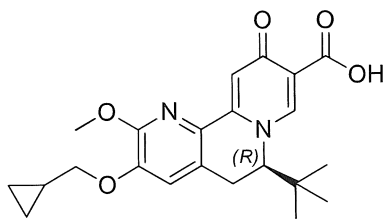
pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được etyl (R)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (389 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (m/z, ES-) = 575,2, 577,2 (M-1).

Bước 7: (R)-Etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình phản ứng chứa etyl (R)-1-(1-(6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,39 g, 0,70 mmol), kali axetat (0,14 g, 1,39 mmol), và paladi(II) bromua (0,037 g, 0,14 mmol) được làm sạch bằng nitơ. N,N-dimetylaxetamid đã loại khí (DMA) (7,0 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung dịch được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (10-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được etyl (R)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (167 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,40 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 3,96 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 3,46 (dd, J=17,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,19 (d, J=16,8 Hz, 1 H), 1,41 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,30 - 1,37 (m, 1 H), 0,85 (s, 9 H), 0,76 - 0,70 (m, 2 H), 0,41 - 0,48 (m, 2 H); LCMS (m/z, ES-) = 429,4, 431,4 (M-1).

Bước 8: axit (R)-6-(tert-Butyl)-3-(xyclopropylmetoxy)-2-metoxi-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



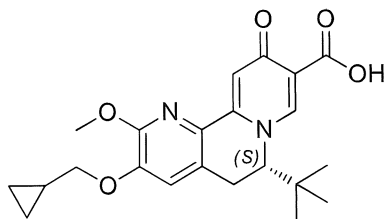
Dung dịch chứa etyl (R)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (33 mg, 0,077 mmol),

NaB(OMe)₄ (36 mg, 0,23 mmol), tBuXPhos (6,5 mg, 0,015 mmol) và Pd₂(dba)₃ (7,0 mg, 7,66 μmol) trong DMF (0,77 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite được rửa bằng EtOAc và CH₂Cl₂. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (R)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (27 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,39 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,94 - 3,85 (m, 3 H), 3,42 (dd, *J*=16,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,09 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 1,37 - 1,40 (t, *J*=7,2 Hz, 4 H), 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 0,85 (s, 9 H), 0,66 - 0,75 (m, 2 H), 0,42 - 0,37 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 427,4 (*M*+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (1 mL) và MeOH (1 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua máy lọc acrodisc để loại bỏ các hạt mịn và dung dịch axit xitric 1M (1 mL) được bổ sung vào dịch lọc trong này. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (R)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (19 mg, 62% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 16,53 (s, 1 H), 8,77 (s, 2 H), 7,40 (s, 2 H), 7,36 (s, 2 H), 4,62 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,96 - 3,89 (m, 2 H), 3,49 - 3,40 (m, 1 H), 1,22 - 1,32 (m, 1 H), 0,75 (s, 9 H), 0,57 - 0,65 (m, 2 H), 0,31 - 0,40 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 399,2 (*M*+1).

Ví dụ 17 (Hợp chất 236)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



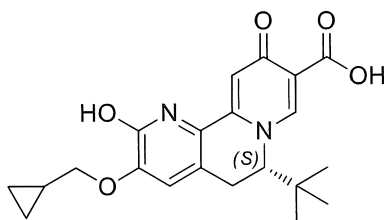
Dung dịch chứa ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (52 mg, 0,12 mmol), NaB(OMe)₄ (57 mg, 0,36 mmol), tBuXPhos (10,3 mg, 0,024 mmol) và Pd₂(dba)₃ (11,0 mg, 0,012 mmol) trong DMF (1,2 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được lọc qua celite và celite được rửa bằng EtOAc và CH₂Cl₂. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (32 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 4,40 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,89 (m, 3 H), 3,42 (dd, *J*=16,8, 7,0 Hz, 1 H), 3,09 (d, *J*=16,4 Hz, 1 H), 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,37 (m, 1 H), 0,84 (s, 9 H), 0,68 - 0,75 (m, 2 H), 0,36 - 0,43 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 427,4 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (0,75 mL) và MeOH (0,75 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,75 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (26,5 mg, 55% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 16,11 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,04 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,48 (dd, *J*=17,1, 7,3 Hz, 1 H), 3,16 (d, *J*=17,1 Hz, 1 H), 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 0,86 (s, 9 H), 0,69 - 0,78 (m, 2 H), 0,41 (m, 2 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 399,3 (M+1).

Ví dụ 18 (Hợp chất 237)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-hydroxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



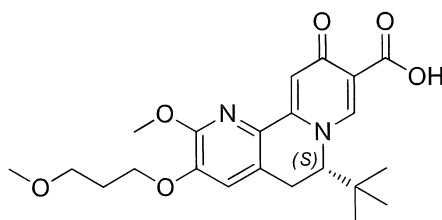
Sản phẩm demethyl hóa được tạo thành dưới dạng sản phẩm phụ của phản ứng mà điều chế ethyl (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat và được thu gom dưới dạng các phân đoạn hỗn hợp mà được gom lại. Sắc ký sơ bộ bằng cách sắc ký pha đảo (10-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) thu được (S)-ethyl 6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-hydroxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (8,3 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18

(s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,37 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 3 H), 3,33 (dd, $J=16,8$, 6,6 Hz, 1 H), 2,95 (d, $J=17,2$ Hz, 1 H), 1,33 - 1,42 (m, 4 H), 0,65 - 0,74 (m, 2 H), 0,40 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 413,3 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (0,5 mL) và MeOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-hydroxy-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (6,4 mg, 14% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 15,72 (br. s., 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,04 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 3,40 - 3,53 (m, 1 H), 3,04 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,77 - 0,72 (m, 2 H), 0,47 - 0,42 (m, 2 H); LCMS (m/z , ES+) = 385,2 (M+1).

Ví dụ 19 (Hợp chất 238)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



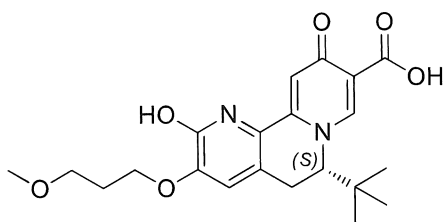
Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (46,8 mg, 0,10 mmol), NaB(OMe)₄ (49 mg, 0,31 mmol), tBuXPhos (8,9 mg, 0,021 mmol) và Pd₂(dba)₃ (9,6 mg, 0,010 mmol) trong DMF (1,0 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite được rửa bằng CH₂Cl₂. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được đưa vào các điều kiện phản ứng với nhiều chất phản ứng hơn: NaB(OMe)₄ (49 mg, 0,31 mmol), tBuXPhos (8,9 mg, 0,021 mmol) và Pd₂(dba)₃ (9,6 mg, 0,010 mmol) trong DMF (1,0 mL) ở 80°C trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite được rửa bằng CH₂Cl₂. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-

6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,40 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H), 4,19 - 4,12 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,90 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,55 (m, 2 H), 3,42 (dd, $J=16,8, 7,0$ Hz, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,11 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 2,15 (quin, $J=6,2$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 0,86 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 445,0 (M+1).

Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (0,75 mL) và MeOH (0,75 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,75 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-metoxi-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (19,6 mg, 45% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 16,12 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,24 - 4,13 (m, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 3,63 - 3,55 (m, 2 H), 3,49 (dd, $J=16,6, 6,3$ Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,18 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 2,16 (quin, $J=6,1$ Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 417,2 (M+1).

Ví dụ 20 (Hợp chất 239)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-hydroxy-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

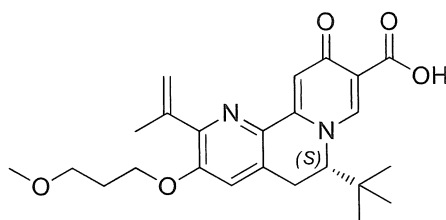


Sản phẩm demetyl hóa được tạo thành dưới dạng sản phẩm phụ của phản ứng mà điều chế etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-metoxi-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat và được thu gom dưới dạng các phân đoạn hỗn hợp mà được gom lại và đưa vào các điều kiện phản ứng thủy phân mà không tinh chế thêm. Dung dịch chứa este trong LiOH 1M (0,5 mL) và MeOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-hydroxy-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

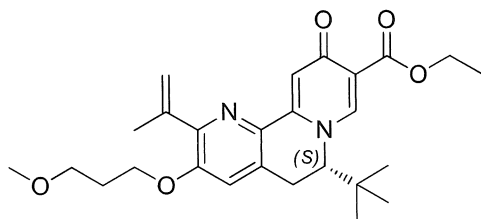
(3,4 mg, 8% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 15,76 (br. s., 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,20 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,04 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,76 (m, 2 H), 3,48 (dd, $J=17,1, 6,8$ Hz, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,04 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 2,21 (quin, $J=6,0$ Hz, 2 H), 0,89 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 403,2 (M+1).

Ví dụ 21 (Hợp chất 240)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



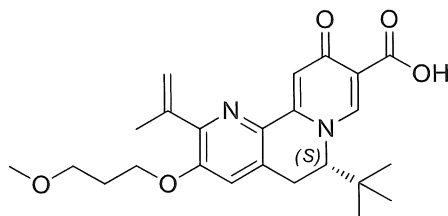
Bước 1: (S)-Etyl 6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (88,4 mg, 0,20 mmol), kali isopropenyltrifloborat (58 mg, 0,39 mmol), natri cacbonat (63 mg, 0,59 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,020 mmol) trong etanol (2,0 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được etyl (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (87,5 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,39 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 4,07 - 4,22 (m, 2 H), 3,93 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 3,61 - 3,56 (m, 2 H), 3,48 (dd, $J=17,0, 6,8$ Hz, 1

H), 3,37 (s, 3 H), 3,19 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,13 (quin, $J=6,1$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,85 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 455,9 (M+1).

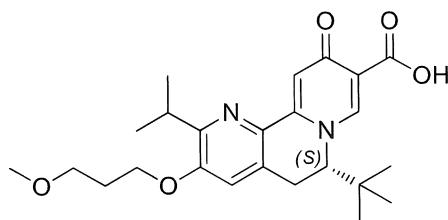
Bước 2: axit (S)-6-(tert-Butyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách dưới dạng sản phẩm phụ bằng cách thủy phân được thúc đẩy bằng bazơ trong quá trình phản ứng oxy hóa của etyl (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (30,3 mg, 0,067 mmol) với trimethylsulfoxoni iodua (31 mg, 0,14 mmol) và K₂OtBu (15 mg, 0,13 mmol) trong DMSO (0,64 mL) và THF (0,27 mL). Việc tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng cách sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (4,8 mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 16,16 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 4,26 - 4,12 (m, 2 H), 4,07 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,57 (m, 2 H), 3,53 (dd, $J=17,3, 7,1$ Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,26 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,15 (quin, $J=6,0$ Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 427,3 (M+1).

Ví dụ 22: (Hợp chất 241)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



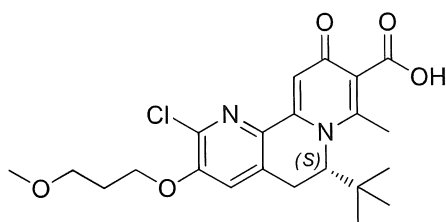
Dung dịch chứa etyl (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (11,9 mg, 0,026

mmol) và 10 % Pd/C (xúc tác) trong MeOH (1 mL) được khuấy dưới áp suất H₂ 60 psi trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được bay hơi đến khô để thu được chất thô (S)-ethyl 6-(tert-butyl)-2-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat, chất này được sử dụng mà không tinh chế thêm.

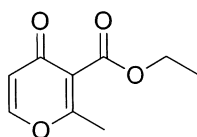
Dung dịch chứa este nêu trên trong LiOH 1M (0,7 mL) và MeOH (0,7 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,8 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (9,3 mg, 83% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 16,26 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 4,08 - 4,21 (m, 2 H), 4,05 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,66 - 3,58 (m, 2 H), 3,41 - 3,55 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,22 (d, *J*=17,1 Hz, 1 H), 2,14 (quin, *J*=6,0 Hz, 2 H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 0,85 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 429,3 (*M*+1).

Ví dụ 23: (Hợp chất 243)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-8-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



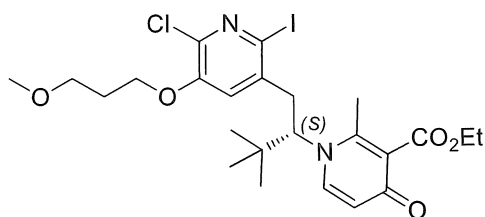
Bước 1: Ethyl 2-metyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat



Dung dịch chứa ethyl 3-oxobutanoat (3,64 g, 28 mmol) trong 20 mL THF được bổ sung bằng bơm tiêm (từng giọt) vào bình phản ứng chứa NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng) (1,176 g, 29,4 mmol) mà đã được làm lạnh ở 0°C trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau khi hoàn thành

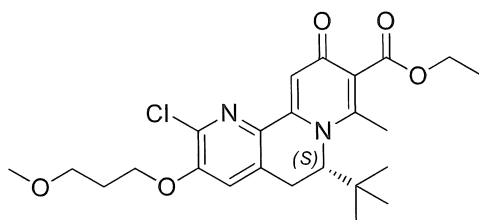
việc bổ sung, và sau đó được làm lạnh trở lại 0°C. Dung dịch chứa 3-cloacryloyl clorua (3,50 g, 28 mmol) trong 20 mL THF được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh bằng bơm tiêm trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng Et₂O (4x) và CH₂Cl₂ (2x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, bay hơi và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/hexan) để thu được ethyl 2-metyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (2,65 g, 52%) chất lỏng màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,66 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 6,36 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 4,39 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,38 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 183,1 (*M*+1).

Bước 2: (S)-Etyl 1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



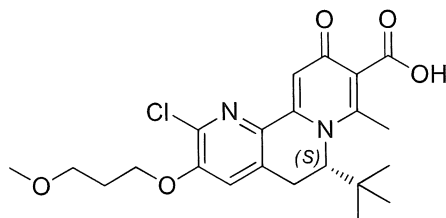
Dung dịch chứa (S)-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin, hydroclorua (196 mg, 0,42 mmol) và ethyl 2-metyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (0,23 g, 1,27 mmol) trong HOAc (4,2 mL) được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô, xử lý trong CH₂Cl₂ và dung dịch NaHCO₃ bão hòa và khuấy trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (Na₂SO₄), lọc và bay hơi. Phần còn lại thu được được khuấy với ethyl 2-metyl-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat bổ sung (200 mg, 1,10 mmol) trong HOAc (4,2 mL) ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được ethyl (S)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (67,4 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 591,2, 593,2 (*M*+1).

Bước 3: (S)-Etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-8-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình chứa etyl (S)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-2-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (67,4 mg, 0,11 mmol), kali axetat (22 mg, 0,23 mmol), và paladi(II) bromua (6,1 mg, 0,023 mmol) được làm sạch bằng nitơ. DMF đã khử khí (1,1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, paladi(II) bromua bổ sung (6,1 mg, 0,023 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 6 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong hexan) để thu được etyl (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-8-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (12,1 mg, 23%) dưới dạng dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,34 - 4,45 (m, 3 H), 4,13 - 4,24 (m, 2 H), 3,65 - 3,58 (m, 2 H), 3,31 - 3,41 (m, 4 H), 3,15 (d, *J*=16,8 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,12 - 2,19 (m, 2 H), 1,38 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,80 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 463,3, 465,3 (*M*+1).

Bước 4: axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-8-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

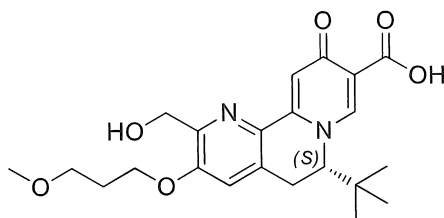


Dung dịch chứa (S)-etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-8-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (12,1 mg, 0,026 mmol) trong LiOH 1M (0,5 mL) và MeOH (0,5 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ và sau đó 60°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (0,7 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế

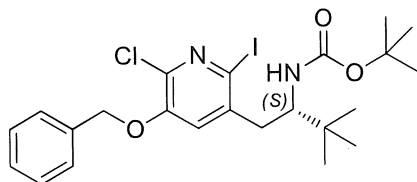
bằng sắc ký pha đảo (5-90% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-8-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (7,0 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 17,61 (br. s., 1H), 7,82 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,81 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,15 - 4,28 (m, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 2 H), 3,49 - 3,41 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,25 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,17 (quin, *J*=6,0 Hz, 2 H), 0,81 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 435,2, 437,2 (M+1).

Ví dụ 24: (Hợp chất 243)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-(hydroxymetyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

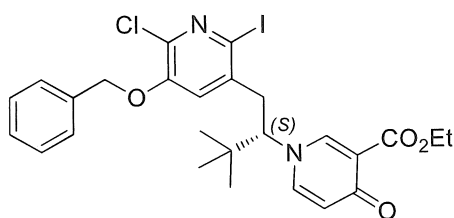


Bước 1: (S)-tert-Butyl (1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamát



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamát (2,18 g, 4,79 mmol), K₂CO₃ (1,99 g, 14,38 mmol), (bromometyl)benzen (0,86 mL, 7,19 mmol) trong DMF (32,0 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được xử lý trong CH₂Cl₂ và nước. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x) và các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và bay hơi để thu được tert-butyl (S)-(1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamát (định lượng giả định), sản phẩm này được xử lý trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*, ES⁺) = 545,4, 547,0 (M+1).

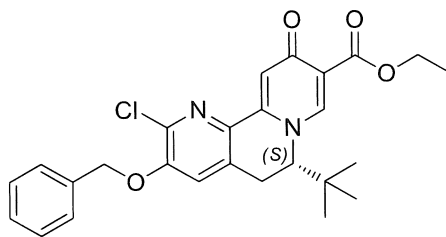
Bước 2: Ethyl (S)-1-(1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



HCl (4M trong dioxan) (11,98 mL, 47,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-1-(1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (2,61 g, 4,79 mmol) trong CH₂Cl₂ (6 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được xử lý trong NaHCO₃ bão hòa và CH₂Cl₂. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2x) và các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và bay hơi để thu được dầu màu nâu.

Dung dịch chứa amin nêu trên và ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (0,89 g, 5,27 mmol) trong HOAc (24 mL) được khuấy ở 100°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi, phần còn lại thu được được xử lý trong CH₂Cl₂ và dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và dung dịch được khuấy mạnh trong 30 phút. Pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (5x10 mL), và các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, bay hơi và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (S)-1-(1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (1,39 g, 49%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (m/z, ES+) = 596,1, 597,2 (M+1).

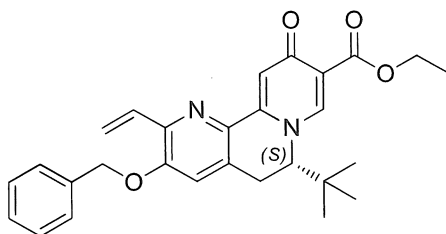
Bước 3: Ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình chứa ethyl (S)-1-(1-(5-(benzyloxy)-6-clo-2-iodopyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (1,39 g, 2,34 mmol), kali

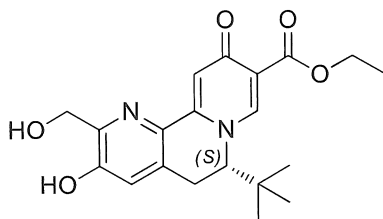
axetat (460 mg, 4,68 mmol), và paladi(II) bromua (125 mg, 0,47 mmol) được làm sạch bằng nitơ. DMF đã loại khí (23,4 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi và phần còn lại thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂, lọc qua celite và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (706 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (m/z, ES+) = 467,3, 469,3 (M+1).

Bước 4: Ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-10-oxo-2-vinyl-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Dung dịch chứa ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (0,34 g, 0,74 mmol), muối triflo(vinyl)-14-boran kali (0,20 g, 1,48 mmol), natri cacbonat (0,24 g, 2,22 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0,074 mmol) trong EtOH (7,4 mL) được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂, lọc qua celite, và bay hơi. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-10-oxo-2-vinyl-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (251 mg, 74%) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,39 - 7,73 (m, 7 H), 7,00 (s, 1 H), 6,59 (d, *J*=6,6 Hz, 1 H), 5,54 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H), 5,09 - 5,24 (m, 2 H), 4,40 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 3,39 - 3,55 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 1,41 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 0,84 (s., 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 459,1, 460,4 (M+1).

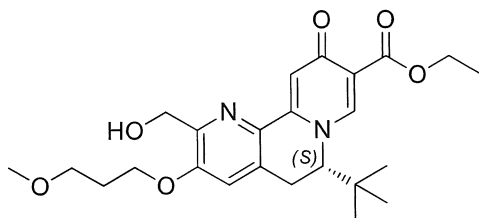
Bước 5: (S)-Ethyl 6-(tert-butyl)-3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bổ sung kali osmat dihydrat (20,2 mg, 0,055 mmol) sau đó là natri periodat (468 mg, 2,19 mmol) vào dung dịch chứa ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-10-oxo-2-vinyl-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (251 mg, 0,55 mmol) trong THF (5,5 mL) và nước (1,4 mL) ở 0°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và nước, khuấy, và lọc qua celite. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong CH₂Cl₂) để thu được ethyl (S)-3-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-formyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (định lượng giả định). LCMS (m/z, ES⁺) = 461,3 (M+1).

Dung dịch chứa aldehyt nêu trên và 10% Pd/C (xúc tác) trong EtOH (20 mL) được khuấy trong áp suất 60 psi H₂ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bay hơi để thu được ethyl (S)-6-(tert-butyl)-3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (122,1 mg, 60%), sản phẩm này được xử lý trong bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS (m/z, ES⁺) = 373,3 (M+1).

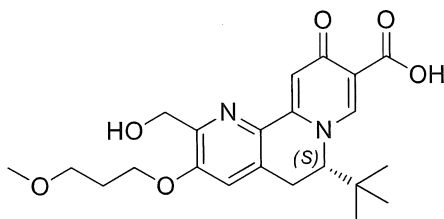
Bước 6: Ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymetyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



1-Bromo-3-metoxypropan (44,3 μ l, 0,39 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl (S)-6-(tert-butyl)-3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (122,1 mg, 0,33 mmol) và kali cacbonat (136 mg, 0,98 mmol) trong DMF (3,3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Kali cacbonat bổ sung (100 mg, 0,72 mmol) và 1-bromo-3-metoxypentan (44,3 μ l, 0,39 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 2,5 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được bay hơi và phần còn lại được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong CH_2Cl_2) để thu được ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymethyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (62,8 mg, 43%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,39 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 4,22 - 4,12 (m, 2 H), 3,90 - 4,06 (m, 2 H), 3,61 - 3,53 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,21 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H), 2,11 (quin, $J=6,0$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 0,83 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES+) = 445,3 (M+1).

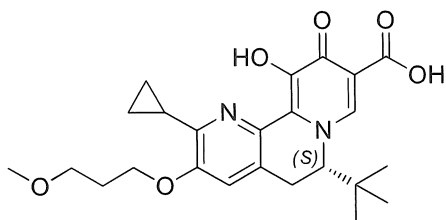
Bước 7: axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-(hydroxymethyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic



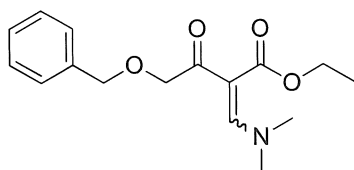
Dung dịch chứa ethyl (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymethyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (29 mg, 0,065 mmol) trong LiOH 1M (0,65 mL) và MeOH (0,65 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymethyl)-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic (18,5 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 15,96 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,79 (d, $J=4,4$ Hz, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 4,10 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,90 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 3,62 - 3,53 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 3,29 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 2,13 (quin, $J=5,9$ Hz, 2 H), 0,86 (s, 9 H); LCMS (m/z , ES-) = 415,3 (M-1).

Ví dụ 25: (Hợp chất 244)

Axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-cyclopropyl-11-hydroxy-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic

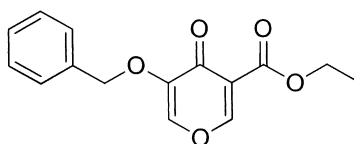


Bước 1: Etyl 4-(benzyloxy)-2-((dimethylamino)metylen)-3-oxobutanoat



DMF-DMA (5,70 mL, 42,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(benzyloxy)-3-oxobutanoat (6,70 g, 28,4 mmol) trong toluen (30 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) để thu được etyl 4-(benzyloxy)-2-((dimethylamino)metylen)-3-oxobutanoat (6,78 g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (m/z , ES⁺) = 292,6 (M+1).

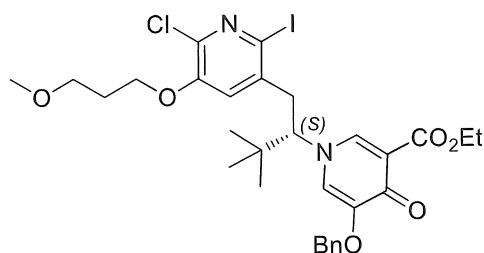
Bước 2: Etyl 5-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat



Etyl format (10,2 mL, 126 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa kali tert-butoxit (3,54 g, 31,6 mmol) trong 24 mL THF ở 0 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở 0°C và dung dịch chứa etyl 4-(benzyloxy)-2-((dimethylamino)metylen)-3-oxobutanoat (4,6 g, 15,8 mmol) trong 24 mL THF được bổ sung từng giọt vào bằng cách sử dụng phễu bổ sung. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bồn nước đá và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch HCl 1M (50 mL) được bổ sung vào và dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (2x). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na₂SO₄), lọc, bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong hexan) để thu được etyl 5-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (1,48 g, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

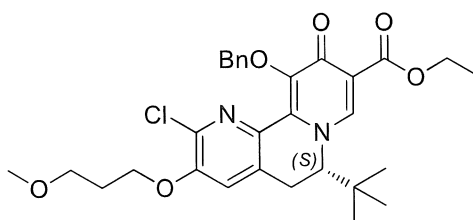
nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 5 H), 5,12 (s, 2 H), 4,37 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 1,38 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H); LCMS (m/z , ES+) = 275,5 (M+1).

Bước 3: (S)-Etyl 5-(benzyloxy)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Dung dịch chứa (S)-1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin, hydroclorua (0,402 g, 0,87 mmol) và etyl 5-(benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (0,38 g, 1,37 mmol) trong HOAc (8,7 mL) được khuấy ở 100°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô, xử lý trong CH_2Cl_2 và dung dịch NaHCO_3 bão hòa và khuấy trong 1 giờ. Lọc nước được chiết bằng CH_2Cl_2 và EtOAc (2x). Các pha hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và bay hơi. Phần còn lại thu được được hòa tan trong EtOH (8 mL) và gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% axit formic)) để thu được etyl (S)-5-(benzyloxy)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (89,8 mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (m/z , ES+) = 683,7, 685,7 (M+1).

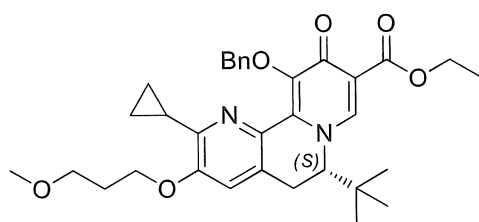
Bước 4: (S)-Etyl 11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bình chứa etyl (S)-5-(benzyloxy)-1-(1-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (89,8 mg, 0,13 mmol), kali axetat (26 mg, 0,26 mmol), và paladi(II) bromua (7,0 mg, 0,03 mmol)

được làm sạch bằng nitơ. DMF đã loại khí (1,3 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH) trong hexan) để thu được ethyl (S)-11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (47,9 mg, 66%) dưới dạng dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,73 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 5,26 (br. s., 2 H), 4,35 (q, *J*=6,4 Hz, 2 H), 4,21 - 4,10 (m, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,46 - 3,37 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 2,98 (d, *J*=16,0 Hz, 1 H), 2,13 (quin, *J*=5,9 Hz, 2 H), 1,40 - 1,31 (m, 3 H), 0,71 (s, 9 H); LCMS (*m/z*, ES⁺) = 555,4, 557,3 (*M*+1).

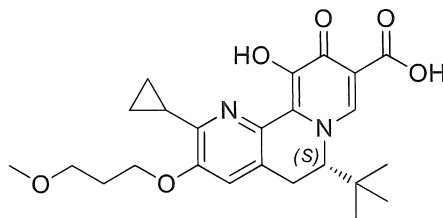
Bước 5: (S)-Etyl 11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Dung dịch chứa ethyl (S)-11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (47,9 mg, 0,086 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol), kali cacbonat (36 mg, 0,26 mmol), và axit xyclopropylboronic (15 mg, 0,17 mmol) trong 1,4-dioxan (0,9 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và lọc qua celite. Dịch lọc được bay hơi và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-100% CH₃CN/H₂O (0,1% axit formic)) để thu được (S)-etyl 11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (14,7 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,27 - 7,20 (m, 3 H), 6,82 (s, 1 H), 5,45 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 2 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H), 3,89 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 3,65 - 3,56 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,30 (dd, *J*=16,0, 6,2 Hz, 1 H), 3,03 (d, *J*=16,0 Hz, 1 H), 2,39 - 2,49 (m, 1 H), 2,13 (quin, *J*=6,1 Hz, 2 H), 1,42 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,07 - 1,15 (m, 1 H), 0,96 - 1,04 (m,

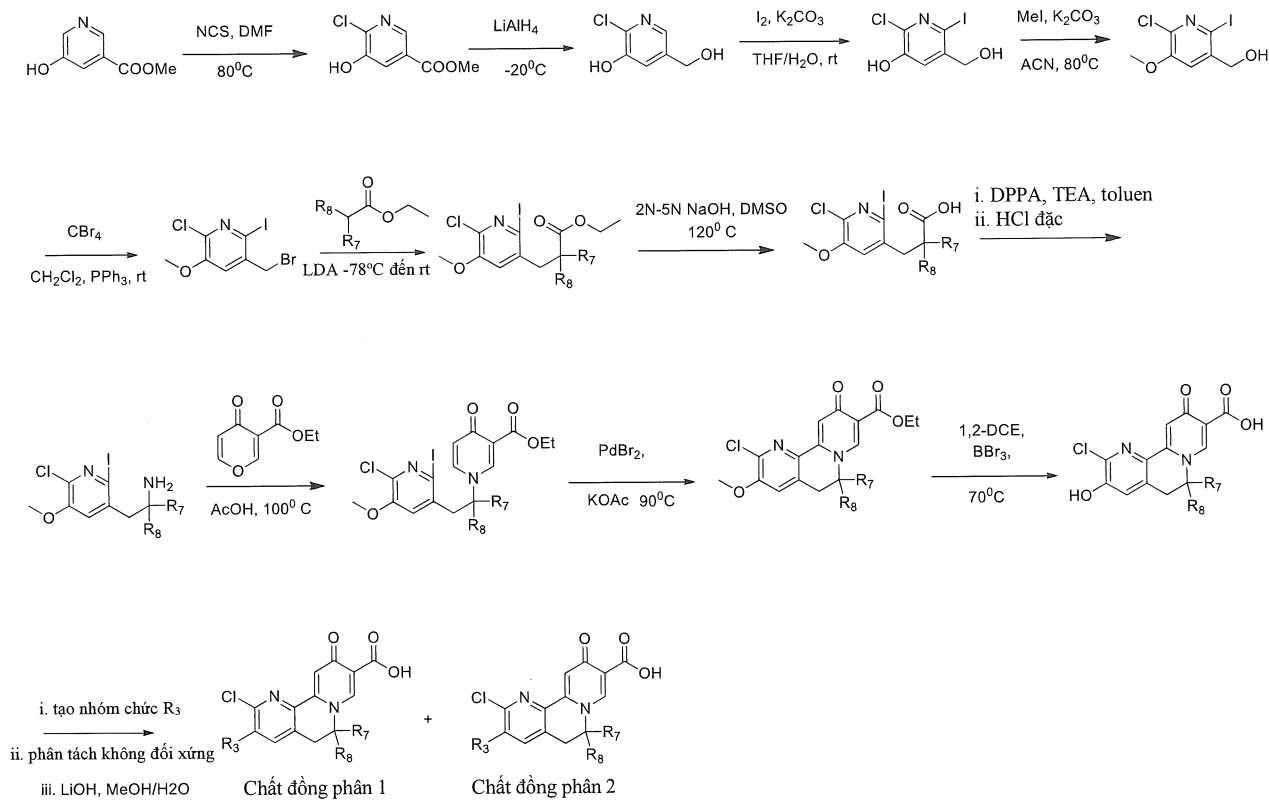
1 H), 0,88 - 0,96 (m, 1 H), 0,80 - 0,86 (m, 1 H), 0,77 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 561,8 (M+1).

Bước 6: axit (S)-6-(tert-Butyl)-2-xyclopropyl-11-hydroxy-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

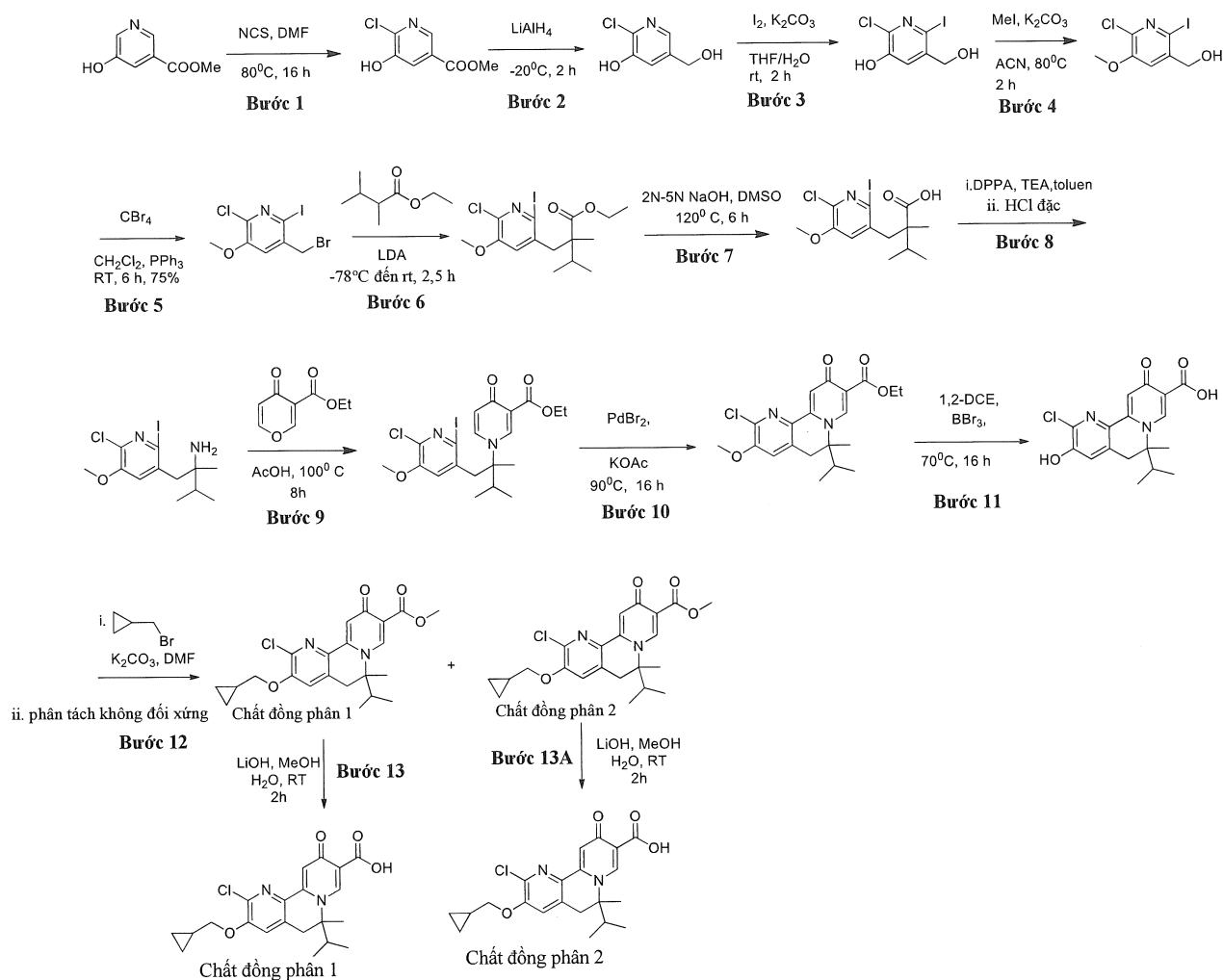


Dung dịch chứa etyl (S)-11-(benzyloxy)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (14,7 mg, 0,026 mmol) và 10% Pd/C (xúc tác) trong MeOH (5 mL) được khuấy dưới áp suất H_2 1 atm trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được bay hơi đến khô. Phần còn lại thu được được xử lý trong MeOH (0,5 mL) và LiOH 1M (0,5 mL) và dung dịch được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung dịch axit xitric 1M (1,5 mL) được bổ sung vào, hỗn hợp được bay hơi đến khô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (5-90% CH_3CN/H_2O (0,1% axit formic)) để thu được axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-11-hydroxy-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (6,3 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 15,79 (s, 1 H), 13,96 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,25 - 4,16 (m, 2 H), 4,06 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H), 3,58 - 3,69 (m, 2 H), 3,51 (dd, $J=17,1, 6,8$ Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,25 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H), 2,49 - 2,59 (m, 1 H), 2,18 (quin, $J=6,1$ Hz, 2 H), 1,06 - 1,19 (m, 4 H), 0,84 (s, 9 H); LCMS (m/z, ES+) = 443,7 (M+1).

Sơ đồ tổng quát 7 để điều chế các hợp chất như các hợp chất theo các ví dụ 26, 27



Sơ đồ tổng hợp cụ thể 8 để điều chế các hợp chất theo các ví dụ 26, 2

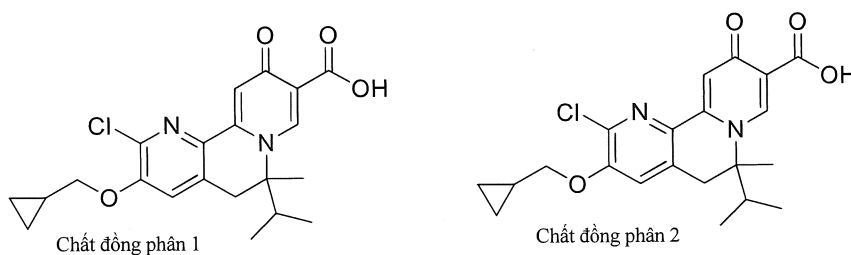


Ví dụ 26: (Hợp chất 245)

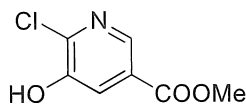
Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic – Chất đồng phân -1

Ví dụ 27: (Hợp chất 246)

Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic – Chất đồng phân -2

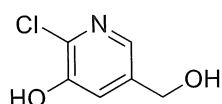


Bước 1: Metyl 6-clo-5-hydroxynicotinat



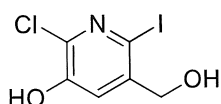
Bổ sung NCS (130,5 g, 0,97 mol) vào dung dịch chứa methyl 5-hydroxynicotinat (100 g, 0,65 mol) trong DMF (1000 mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được xử lý trong EtOAc (2L) và rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (500 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 sử dụng 0-30% ethyl axetat trong ete dầu mỏ làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (60 g, hiệu suất 49%), LCMS (ESI) m/z 187,9 (M+1).

Bước 2: 2-clo-5-(hydroxymetyl)pyridin-3-ol



Dung dịch chứa methyl 6-clo-5-hydroxynicotinat (60g, 0,32 mol) trong THF (600mL) được bổ sung từng giọt vào lithi nhôm hydrua (160 ml, 0,32 mol, 2,0M trong THF) ở -50°C trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -25°C trong 2 giờ. EtOAc (1000 mL), nước (50 ml) và dung dịch nước natri kali tartrat bão hòa (500 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở -25°C. Hỗn hợp được lọc qua đệm celite, rửa bằng 20% MeOH trong DCM (500 mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI) m/z 157,9 (M-H).

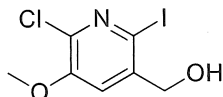
Bước 3: 2-clo-5-(hydroxymetyl)-6-iodopyridin-3-ol



Nước (35 mL), K₂CO₃ (6,1 g, 44,24 mmol) và iot (5,84 g, 23,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-5-(hydroxymetyl)pyridin-3-ol (3,5 g, 22,01 mmol) trong THF (35 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước natri sulfit (50 mL). Ethyl axetat (150 mL) được bổ sung vào dung dịch này, lớp hữu cơ

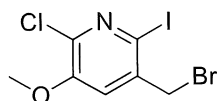
được phân tách và gạn ra. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5N đến độ pH = 6 và chiết bằng etyl axetat (150 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (25 mL) và làm khô bằng natri sulphat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4g, hiệu suất 64,5%). LCMS (ESI) m/z: 283,7 (M-H).

Bước 4: (6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metanol



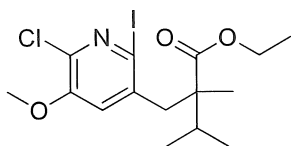
K₂CO₃ (3,87 g, 28,06 mmol) và methyl iodua (MeI) (5,97 g, 42,10 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-5-(hydroxymetyl)-6-iodopyridin-3-ol (4 g, 14,03 mmol) trong axetonitril (50 mL), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng nước (100 mL), axit hóa bằng HCl 1,5N (pH = 6) và chiết bằng etyl axetat (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 sử dụng 0-30% etyl axetat trong ete dầu mỏ làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,3 g, hiệu suất 80%). LCMS (ESI) m/z: 299,8 (M + 1).

Bước 5: 3-(Bromometyl)-6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin



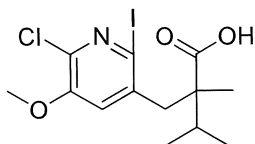
Bổ sung CBr₄ (3,6 g, 11,35 mmol) và PPh₃ (2,3 g, 8,82 mmol) trong THF (20 mL) vào dung dịch chứa (6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metanol (2,2 g, 7,35 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 60-120 mesh sử dụng 0-20% EtOAc trong ete dầu mỏ làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,4 g, hiệu suất 92%). LCMS (ESI) m/z: 363,6 (M+H).

Bước 6: Ethyl 2-((6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,3-dimetylbutanoat



Bổ sung từng giọt n-BuLi (10,86 mL, 17,38 mmol, 1,6M trong hexan) vào dung dịch chứa diisopropylamin (2,43 mL, 17,38 mmol) trong THF khan (20 mL) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Ethyl 2,3-dimethylbutanoat (2,3 g, 16,57 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. 3-(bromometyl)-6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin (3 g, 8,28 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung từng giọt vào ở cùng nhiệt độ và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL), pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3X50 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và lọc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 mesh sử dụng 0-10% EtOAc trong ete dầu mỏ làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (3 g, hiệu suất 85%). LCMS (ESI) m/z : 426 ($\text{M}+\text{H}$).

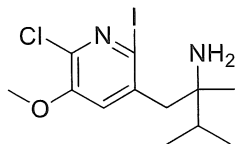
Bước 7: axit 2-((6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,3-dimetylbutanoic



Dung dịch NaOH 5M (21,6 mL, 98,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 2-((6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,3-dimetylbutanoat (3 g, 7,05 mmol) trong DMSO (9 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , axit hóa bằng HCl đặc cho đến khi độ pH = 1. Sau khi pha loãng bằng nước (50 mL), nó được chiết bằng EtOAc (2X100 L). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và lọc. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 sử dụng 0-10%

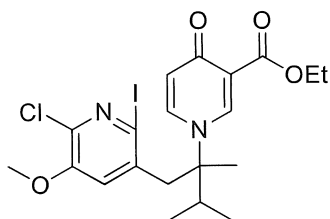
MeOH trong DCM để thu được axit 2-((6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,3-dimetylbutanoic (500 mg, hiệu suất 18%) (LCMS (ESI) m/z: 397,8 (M+1)).

Bước 8: 1-(6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dimetylbutan-2-amin



Trietylamin (0,57 g, 5,5 mmol) và diphenyl phosphoryl azit (1,52 g, 5,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2,3-dimetylbutanoic (1 g, 2,5 mmol) trong toluen (30 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và HCl đặc (8,4 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và kiểm hóa bằng dung dịch nước NaOH 1N cho đến khi độ pH = 10. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2X50 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô để thu được chất rắn dạng gôm màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silic oxit 230-400 sử dụng 0-3% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (800 mg, hiệu suất 87%). LCMS (ESI) m/z: 368,8 (M+1).

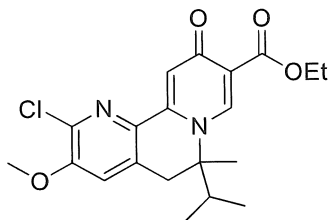
Bước 9: Ethyl 1-(1-(6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (0,547 g, 3,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dimetylbutan-2-amin (800 mg, 2,17 mmol) trong axit axetic (25 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 sử dụng 0-10% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải.

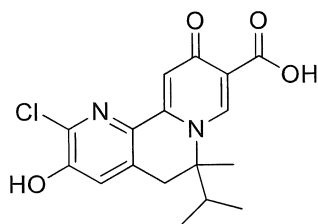
Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z : 518,7 ($M + 1$).

Bước 10: Ethyl 2-clo-6-isopropyl-3-metoxi-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Bổ sung kali axetat (283 mg, 2,89 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 1-(1-(6-clo-2-iodo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (300 mg, 0,57 mmol) trong N,N-Dimetylformamit (7,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 20 phút. Paladi (II) bromua (30 mg, 0,11 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite và rửa bằng DCM. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel 230-400 sử dụng 0-10% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn được thu gom và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z : 390,9 ($M + 1$).

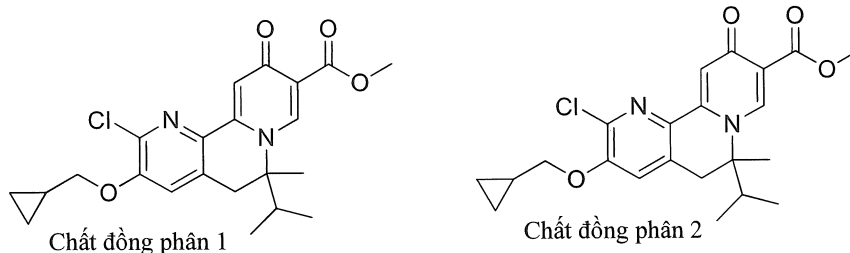
Bước 11: axit 2-clo-3-hydroxy-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



BBr_3 (288 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 2-clo-6-isopropyl-3-metoxi-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (150 mg, 0,38 mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (6,45 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -10°C, metanol (15 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất thô (150

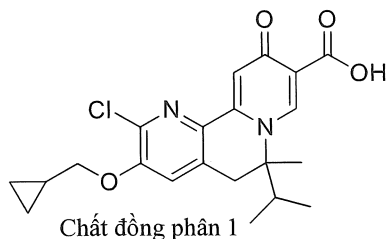
mg) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI) m/z : 348,9 (M+1). Sản phẩm thô này được xử lý trong bước tiếp theo.

Bước 12: Metyl-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat – Chất đồng phân-1 và Metyl-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat – Chất đồng phân -2



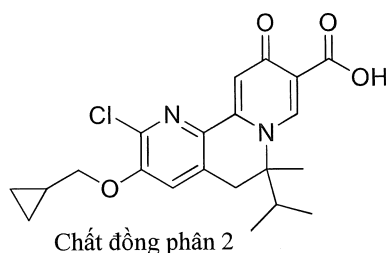
K_2CO_3 (594 mg, 4,3 mmol) và (bromometyl)xyclopropan (464 mg, 3,44 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-clo-3-hydroxy-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (150 mg, 0,43 mmol) trong DMF (2 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $80^\circ C$ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được khuấy với MeOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng bằng DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (15mL) và làm khô bằng natri sulphat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân mà được tách bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC). Các phân đoạn được thu gom của Chất đồng phân-1 (đỉnh rửa giải thứ nhất) và Chất đồng phân-2 (đỉnh rửa giải thứ hai) được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat – Chất đồng phân-1 (50 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt LCMS (ESI) m/z : 417,9 (M+1) và metyl-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat – Chất đồng phân-2 (50 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI) m/z : 417,9 (M+1).

Bước 13: Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic – Chất đồng phân-1



Lithi hydroxit (25 mg, 0,59 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-1 (50 mg, 0,11 mmol) trong metanol (2 ml) và H₂O (0,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được xử lý trong nước (3 mL) và axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5N cho đến khi độ pH ~ 3. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước (5 ml), làm khô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg, hiệu suất 31,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI) m/z: 403,1 (M+1). ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 0,85 - 0,82 (m, 3H), 0,65 - 0,63 (m, 5H), 0,42 - 0,39 (m, 2H).

Bước 13 A: Axit 2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic - Chất đồng phân-2

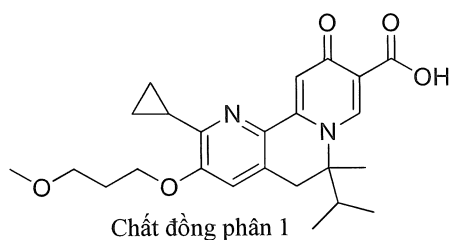


Lithi hydroxit (25 mg, 0,59 mol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-2 (50 mg, 0,11 mmol) trong metanol (2 ml) và H₂O (0,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được xử lý trong nước (3 mL) và axit hóa bằng HCl 1,5N cho đến khi độ pH ~ 3. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước (5 ml), làm khô trong chân không trong 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (30 g, hiệu suất

62%). LCMS (ESI) m/z : 402,9 (M+1). ^1H NMR; 400 MHz, DMSO- d_6 : δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,09 – 4,08 (m, 2H), 3,39 – 3,38 (m, 2H), 1,90 – 1,87 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,32 – 1,28 (m, 1H), 1,11 – 1,07 (m, 3H), 0,83 – 0,81 (m, 5H), 0,63 – 0,62 (m, 2H).

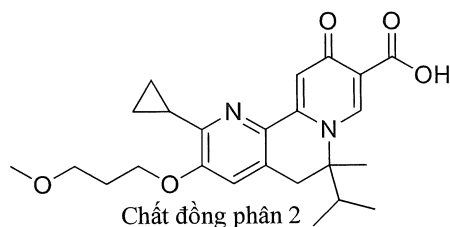
Ví dụ 28: (Hợp chất 247)

Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic - Chất đồng phân-1

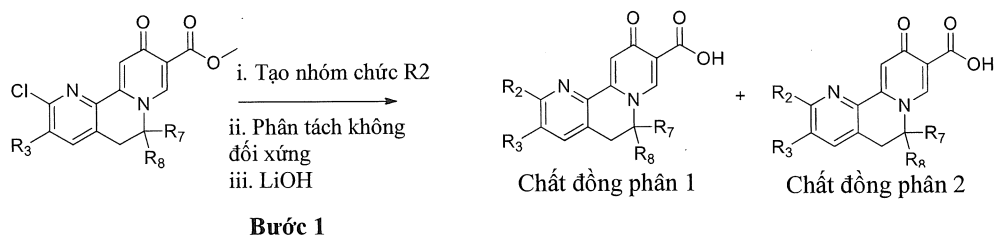


Ví dụ 29: (Hợp chất 248)

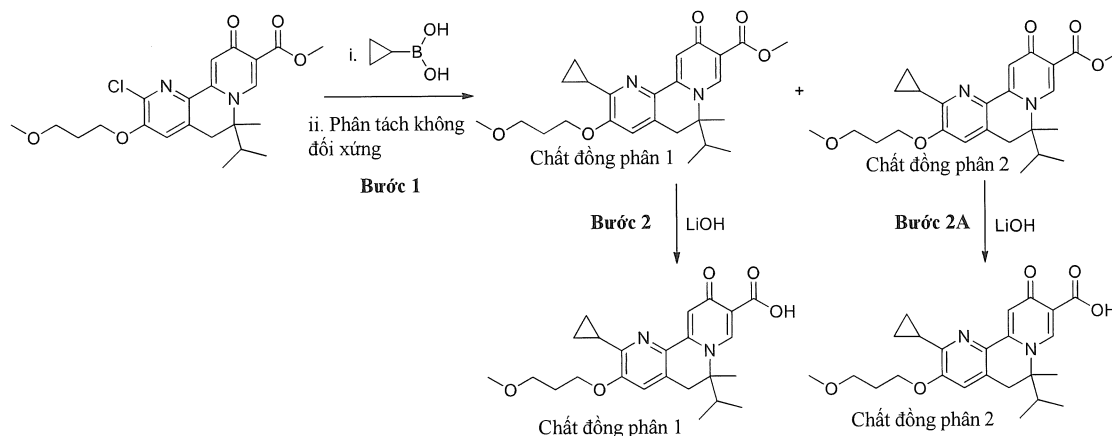
Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic - Chất đồng phân-2



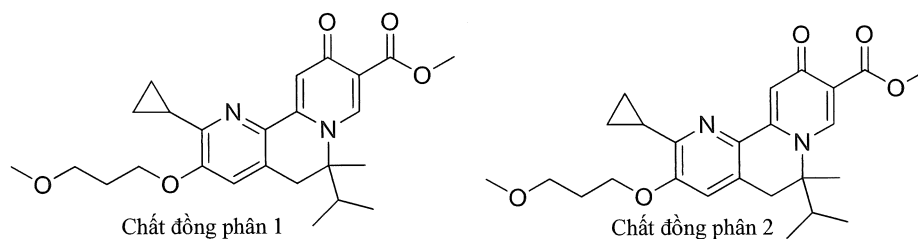
Sơ đồ tổng hợp chung 9 đối với các hợp chất như các hợp chất theo các ví dụ 28, 29:



Sơ đồ tổng hợp cụ thể 10 đối với các hợp chất theo các ví dụ 28, 29:



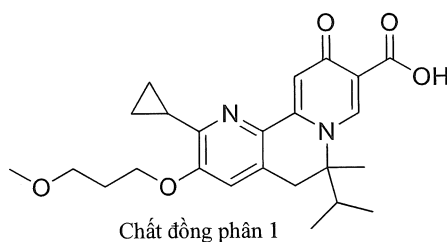
Bước 1: Metyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-1 và Metyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-2



Dung dịch được khuấy chứa metyl 2-clo-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (570 mg, 1,311 mmol) trong 1,4-dioxan (11,4 mL) được bổ sung kali cacbonat (362 mg, 2,62 mmol) và làm sạch bằng nitơ trong 5 phút. Axit xyclopropylboronic (225 mg, 2,62 mmol) được bổ sung vào sau đó là $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (303 mg, 0,262 mmol) và làm sạch bằng nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong ống bít kín trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô hoàn toàn trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng DCM (100 mL), rửa bằng nước (40 mL), nước muối (40 mL). Lóp hữu cơ được tách ra, làm khô trên natri sulfat và cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic oxit Isolera™ và rửa giải bằng 3% MeOH trong DCM. Các phân đoạn gom lại được cô hoàn toàn để thu được hợp chất dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân. Sau đó hợp chất được tinh chế bằng HPLC điều chế sau đó bằng SFC không đối xứng. Các phân đoạn thu gom của Chất đồng phân-1 (đỉnh rửa giải thứ nhất) và Chất đồng phân-2 (đỉnh rửa giải thứ hai) được cô riêng rẽ trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-

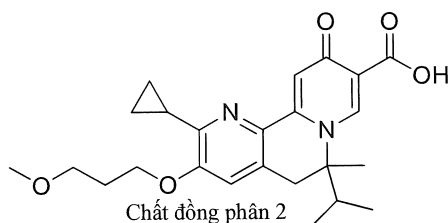
10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-1 (60mg, hiệu suất 10,3%) dưới dạng dầu không màu và metyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-2 (90 mg, hiệu suất 13,97%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI) m/z: 441,0 (M+1).

Bước 2: Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic - Chất đồng phân-1



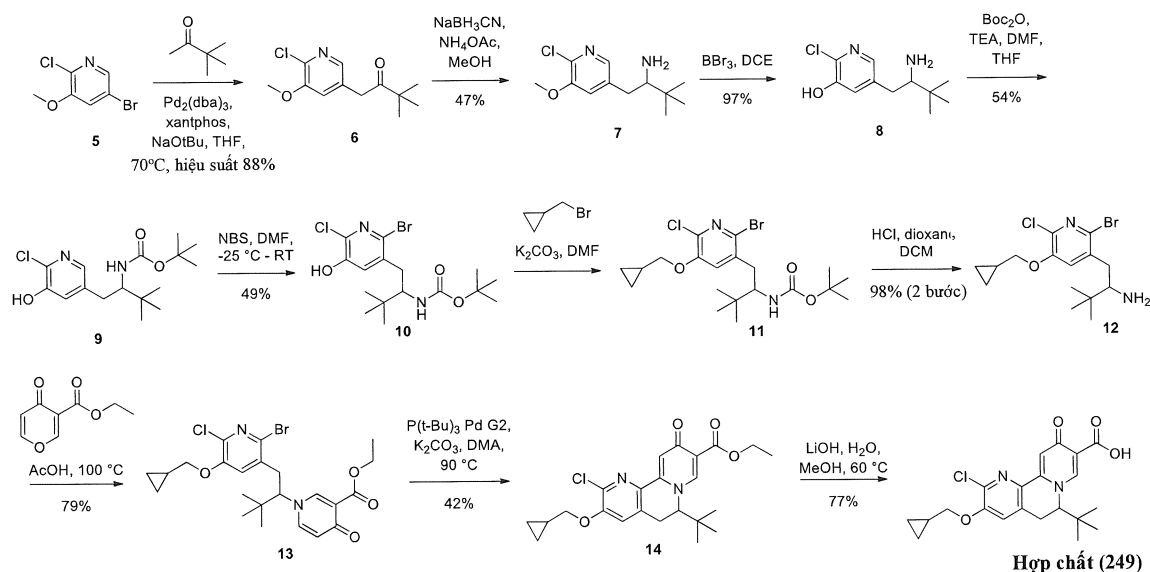
Dung dịch chứa metyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat, Chất đồng phân-1 (60 mg, 0,136 mmol) trong metanol (2,4 mL) được bổ sung LiOH (16,31 mg, 0,681 mmol) và nước (0,60 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi từ hỗn hợp phản ứng được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được hòa tan trong nước (2 ml). Dung dịch này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5N cho đến khi độ pH bằng 6 ở 0°C. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, n-pentan và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (15 mg, 25,3%). LCMS (ESI) m/z: 427,2 (M+1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,54 (s,1H), 7,44 (s,2H), 4,19 - 4,18 (m, 2H), 3,53 (t, J =6 Hz, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 5H), 2,05 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,84 -1,82 (m, 1H) , 1,68 (s, 3H), 1,03 - 1,01 (m, 4H), 0,82 (d, J =6,5 Hz 3H), 0,61 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Bước 2A: Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic - Chất đồng phân-2



Dung dịch chứa methyl-2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypoxy)-6-methyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat - Chất đồng phân-2 (90 mg, 0,204 mmol) trong metanol (3,6 mL) được bổ sung LiOH (24,46 mg, 1,021 mmol) và nước (0,90 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các dung môi từ hỗn hợp phản ứng được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được hòa tan trong nước (2 ml). Dung dịch này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1,5N đến độ pH bằng 6 ở 0°C. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước, n-pentan và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (26 mg, 29,3%). LCMS (ESI) m/z: 427,2 (M+1). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 5H), 2,10-2,01 (m, 3H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,05-0,99 (m, 4H), 0,85-0,81 (m, 3H), 0,65-0,61 (m, 3H).

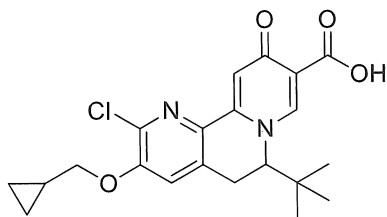
Sơ đồ tổng quát 11 – Điều chế các hợp chất thuộc loại như hợp chất 249



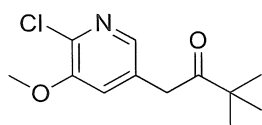
Hợp chất 249 có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được nêu trong Sơ đồ 11 trên đây, và như được mô tả chi tiết dưới đây.

Ví dụ 30 (Hợp chất 249 (triệt quang))

Axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

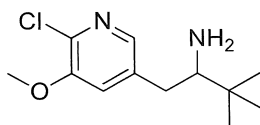


Bước 1: 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on



Bình được nạp thanh khuấy, xantphos (0,225 g, 0,388 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,198 g, 0,216 mmol), và natri tert-butoxit (2,43 g, 25,3 mmol). Làm sạch bình bằng dòng nitơ trước khi dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-3-metoxypyridin (3,2 g, 14,4 mmol) và 3,3-dimetylbutan-2-on (2,16 ml, 17,3 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (50 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (3,07 g, 12,7 mmol, hiệu suất 88%). ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 7,74 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 1,20 (s, 9 H).

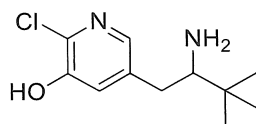
Bước 2: 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin



Hỗn hợp chứa 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-on (3,07 g, 12,7 mmol) và amoni axetat (14,7 g, 191 mmol) trong metanol (50 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi natri xyanoborohydrua (2,00 g, 31,8 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp được khuấy qua cuối tuần ở nhiệt độ phòng trước khi được kiềm hóa bằng dung dịch natri hydroxit 1M. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (2,82 g) dưới dạng dầu trong. Chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký áp suất

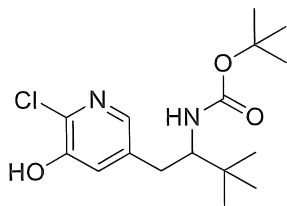
trung bình pha đảo (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được gom lại, kiềm hóa bằng dung dịch natri hydroxit 1M, và chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (1,45 g, 5,97 mmol, hiệu suất 47,0%) dưới dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 7,83 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,91 (dd, $J=13,48$, 2,15 Hz, 1 H), 2,62 (dd, $J=10,94$, 1,95 Hz, 1 H), 2,22 (dd, $J=13,48$, 11,13 Hz, 1 H), 1,12 - 1,36 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 243, 245 (M+1).

Bước 3: 5-(2-Amino-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol



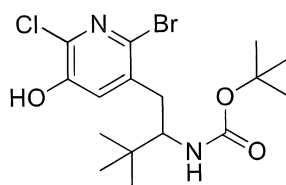
Bo tribromua (2,82 mL, 29,9 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (1,45 g, 5,97 mmol) trong 1,2-dicloetan (DCE) (30 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. LC-MS thể hiện sự chuyển hóa đáng kể thành sản phẩm mong muốn, nhưng nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt. Các chất rắn mà đã được tạo thành qua đêm được phá vỡ và hỗn hợp được khuấy thêm 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và dập tắt phản ứng bằng bổ sung cẩn thận từng giọt metanol. Sau khi BBr_3 dư đã được dập tắt phản ứng hoàn toàn, metanol bổ sung (100 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được 5-(2-amino-3,3-dimetylbutyl)-2-clopyridin-3-ol (1,33 g, 5,81 mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,83 - 8,16 (m, 2 H), 7,74 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 2,82 - 3,02 (m, 2 H), 2,35 - 2,43 (m, 1 H), 0,94 (s, 9 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 229, 231 (M+1).

Bước 4: tert-Butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat



di-tert-Butyl dicacbonat (1,52 g, 6,98 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đang khuấy chứa 5-(2-amino-3,3-dimethylbutyl)-2-clopyridin-3-ol (1,33 g, 5,81 mmol) và triethylamin (2,43 mL, 17,4 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LC-MS thể hiện sự chuyển hóa nhỏ. Các chất rắn không bao giờ được hòa tan hoàn toàn. Tetrahydrofuran (THF) (50 mL) được bổ sung vào và các chất rắn được đưa vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, cô, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô và sau đó phần còn lại thu được được làm khô lạnh (axetonitril / nước) để thu được tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate (1,04 g, 3,16 mmol, hiệu suất 54,4%). ^1H NMR (400 MHz, nhiệt độ = 80°C, DMSO- d_6) δ ppm 9,81 - 10,14 (m, 1 H), 7,68 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 6,13 - 6,46 (m, 1 H), 3,24 - 3,46 (m, 1 H), 2,76 (dd, $J=14,05, 2,34$ Hz, 1 H), 2,31 - 2,42 (m, 1 H), 1,21 (br. s., 9 H), 0,91 (s, 9 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 329, 331 ($\text{M}+1$).

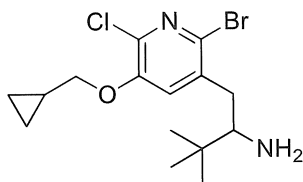
Bước 5: tert-Butyl (1-(2-bromo-6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate



Trong khí quyển nitơ, dung dịch chứa N-bromosuccinimide (471 mg, 2,65 mmol) trong 2 mL DMF được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa tert-butyl (1-(6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamate (791 mg, 2,405 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (25 mL) và hỗn hợp được khuấy trong lọ phản ứng mà đã được bảo vệ khỏi ánh sáng bằng lá nhôm. Bồn làm lạnh được duy trì ở nhiệt độ từ -25°C đến -20°C trong 30 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt phản ứng bằng nước và chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và cô. Phần còn lại thu được

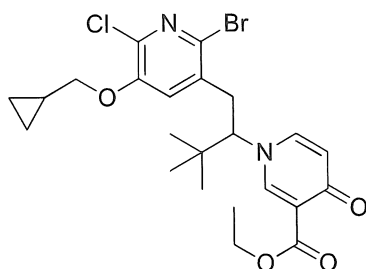
được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 60%, sau đó đẳng dòng 60%, sau đó gradient 60% đến 100%). Các phân đoạn được cô để thu được tert-butyl (1-(2-bromo-6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (485 mg, 1,19 mmol, hiệu suất 49,5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,81 (br. s., 1 H), 7,23 (s, 1 H), 6,60 (d, $J=10,15$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 1 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 1 H), 1,15 (s, 9 H), 0,83 - 0,91 (m, 9 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 407, 409, 411 ($\text{M}+1$).

Bước 6: 1-(2-Bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin



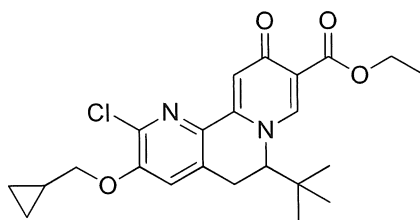
(Bromometyl)xyclopropan (0,231 mL, 2,38 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đang khuấy chứa tert-butyl (1-(2-bromo-6-clo-5-hydroxypyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat (485 mg, 1,19 mmol) và kali cacbonat (658 mg, 4,76 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt phản ứng bằng nước và chiết 2 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 5% lithi clorua, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được chất thô tert-butyl (1-(2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbammat. Chất trung gian này được hòa tan trong diclometan (DCM) (5,00 mL) trước khi hydro clorua (4M trong dioxan) (5 mL, 20 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ và cô để thu được chất rắn màu trắng. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat và cô để thu được 1-(2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (423 mg, 1,17 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,62 (s, 1 H), 3,96 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 2,89 (dd, $J=12,88, 1,95$ Hz, 1 H), 2,43 - 2,46 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 1,19 - 1,36 (m, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,52 - 0,66 (m, 2 H), 0,26 - 0,42 (m, 2 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 361, 363, 365 ($\text{M}+1$).

Bước 7: Ethyl 1-(1-(2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



1-(2-Bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-amin (375 mg, 1,04 mmol) và ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (174 mg, 1,04 mmol) trong axit axetic (10 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được cô và phần còn lại được làm khô lạnh (nước / axetonitril) để thu được ethyl 1-(1-(2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (420 mg, 0,821 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 511, 513, 515 (M+1).

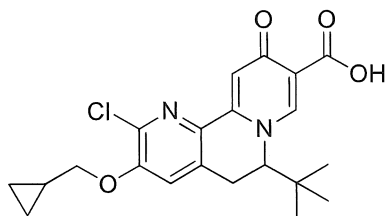
Bước 8: Ethyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat



Lọ phản ứng chứa thanh khuấy, ethyl 1-(1-(2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)-3,3-dimetylbutan-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (395 mg, 0,772 mmol), kali axetat (151 mg, 1,543 mmol), và clo[(tri-*tert*-butylphosphin)-2-(2-aminobiphenyl)] paladi(II) (79 mg, 0,15 mmol) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. N,N-Dimetylaxetamit (DMA) (8 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 5 phút trước khi được bổ sung vào lọ phản ứng. Lọ phản ứng này được đặt vào trong bộ gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 90°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút bông, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước /

0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô và phần còn lại được chưng cất đẳng phí với axetonitril để giúp loại bỏ nước còn sót. Phần còn lại thu được được hòa tan trong diclometan và hexan trước khi được cô để thu được etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (140 mg, 0,325 mmol, hiệu suất 42,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,40 (d, $J=6,25$ Hz, 1 H), 4,21 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 1 H), 3,31 - 3,37 (m, 1 H), 1,22 - 1,37 (m, 4 H), 0,74 (s, 9 H), 0,59 - 0,67 (m, 2 H), 0,34 - 0,45 (m, 2 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 431, 433 ($M+1$).

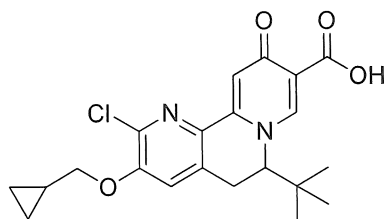
Bước 9: axit 6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic



Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (1,6 mg, 0,039 mmol) trong nước (1 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (2,0 mg, 3,9 μmol) trong metanol (1 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô và phần còn lại được làm khô để thu được axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (1,2 mg, 2,9 μmol , hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,70 (br. s., 1 H), 7,54 (br. s., 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H), 3,39 - 3,61 (m, 2 H), 1,33 (br. s., 1 H), 1,12 (br. s., 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,63 - 0,71 (m, 2 H), 0,34 - 0,50 (m, 2 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 403, 405 ($M+1$).

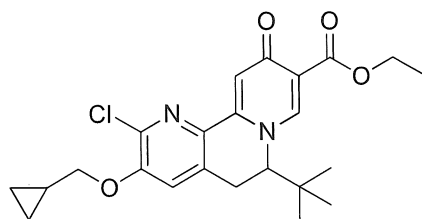
Ví dụ 30-a (Hợp chất 249 Chất đồng phân 1)

Axit 6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 1)



Chất đồng phân 1

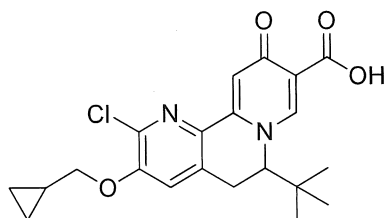
Bước 1: Ethyl 6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(cyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 1)



Chất đồng phân 1

Ethyl 6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(cyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat triệt quang (153 mg) được tinh chế bằng cách sắc ký không đối xứng sử dụng các điều kiện sau: Cột = Chiralpak IC, 10 mm x 250mm (5 μ); Pha động = 95:5 MeCN/H₂O + 0,1% axit formic; Lưu lượng = 10 mL/phút; Thể tích tiêm = 300 μ L (nồng độ 18 mg/mL); Bước sóng thu gom: 254 nm. Các phân đoạn được cô để thu được ethyl 6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(cyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 1) (48 mg). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 431, 433 (M+1).

Bước 2: axit 6-(tert-Butyl)-2-chloro-3-(cyclopropylmethoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 1)



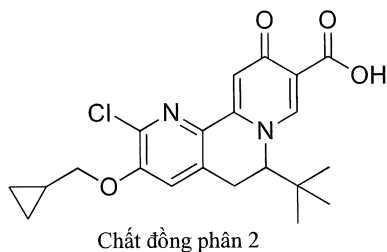
Chất đồng phân 1

Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (38,8 mg, 0,925 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(cyclopropylmethoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 1) (48 mg, 0,092 mmol) trong metanol (2 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong

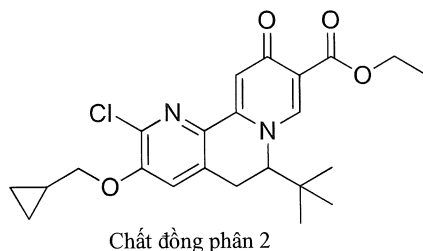
3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng 3 mL dung dịch axit clohydric 1M. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được bơm lên cột pha đảo áp suất trung bình. Chất rắn được thu gom được hòa tan trong DMF và được bơm lên cột pha đảo. Cột này được rửa giải (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 1) (33 mg, 0,082 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,75 (br. s., 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,24 (br. s., 1 H), 4,55 - 4,68 (m, 1 H), 3,93 - 4,10 (m, 2 H), 3,39 - 3,54 (m, 2 H), 1,27 (d, $J=5,08$ Hz, 1 H), 0,70 (s, 9 H), 0,55 - 0,62 (m, 2 H), 0,30 - 0,39 (m, 2 H). LCMS(ES $^+$)(m/z) : 403, 405 (M+1).

Ví dụ 30-b (Hợp chất 249 Chất đồng phân 2)

Axit 6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 2)



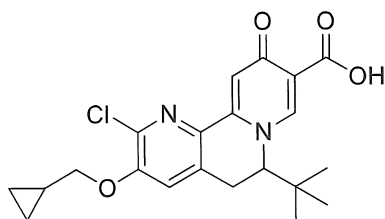
Bước 1: Ethyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 2)



Ethyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat triệt quang (153 mg) được tinh chế bằng cách sắc ký không đối xứng sử dụng các điều kiện sau: Cột = Chiralpak IC, 10 mm x 250mm (5 μ); Pha động = 95:5 MeCN/H₂O + 0,1% axit formic; Lưu lượng = 10 mL/phút; Thể tích tiêm = 300 μ L (nồng độ 18 mg/mL); Bước sóng thu gom: 254 nm.

Các phân đoạn được cô để thu được ethyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 2) (46 mg). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 431, 433 (M+1).

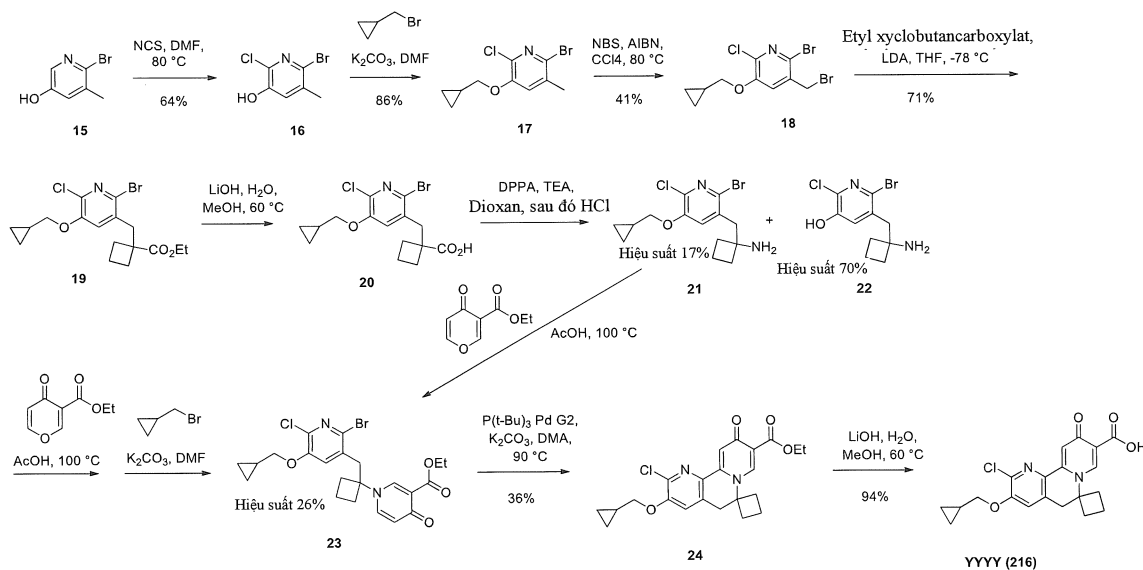
Bước 2: Axit 6-(tert-Butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 2)



Chất đồng phân 2

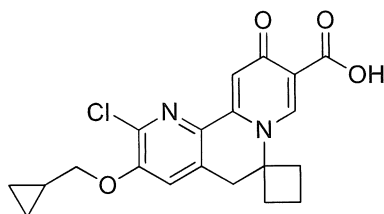
Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (37,2 mg, 0,886 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylat (chất đồng phân 2) (46 mg, 0,089 mmol) trong metanol (2 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng 3 mL dung dịch axit clohydric 1M. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được tiêm vào cột pha đảo áp suất trung bình. Chất rắn được thu gom được hòa tan trong DMF và cũng được tiêm vào cột pha đảo. Cột được rửa giải (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 2) (34 mg, 0,084 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,76 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,63 (d, *J*=6,64 Hz, 1 H), 3,96 - 4,11 (m, 2 H), 3,33 - 3,54 (m, 2 H), 1,19 - 1,33 (m, 1 H), 0,70 (s, 9 H), 0,56 - 0,62 (m, 2 H), 0,30 - 0,42 (m, 2 H). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 403, 405 (M+1).

Sơ đồ 12 – Điều chế các hợp chất loại YYYY (ví dụ các hợp chất 250, 251, 255 và 256)

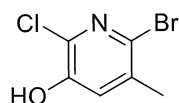


Ví dụ 31 (Hợp chất 250)

Axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic

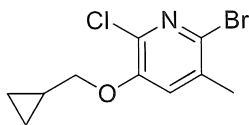


Bước 1: 6-Bromo-2-clo-5-metylpyridin-3-ol



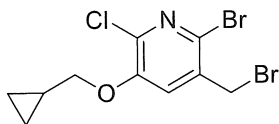
6-Bromo-5-metylpyridin-3-ol (10,4 g, 55,3 mmol) và NCS (8,12 g, 60,8 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (150 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng nước muối, và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 5% lithi clorua, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 50% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn được cô để thu được 6-bromo-2-clo-5-metylpyridin-3-ol (7,85 g, 35,3 mmol, hiệu suất 63,8%) dưới dạng bột màu trắng. LCMS(ES⁺)(m/z) : 222, 224, 226 (M+1).

Bước 2: 2-Bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-3-metylpyridin



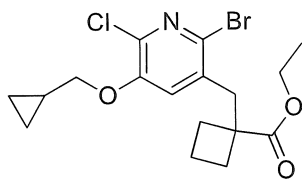
6-Bromo-2-clo-5-metylpyridin-3-ol (1,1 g, 4,9 mmol), kali cacbonat (2,73 g, 19,8 mmol), và (bromometyl)xyclopropan (1,01 mL, 10,4 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết 2 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 5% lithi clorua, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được 2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-3-metylpyridin (1,18 g, 4,27 mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 276, 278, 280 (M+1).

Bước 3: 2-Bromo-3-(bromometyl)-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin



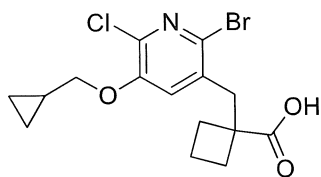
N-Bromosuccinimit (0,801 g, 4,50 mmol) và AIBN (0,049 g, 0,30 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-3-metylpyridin (1,0 g, 3,0 mmol) trong cacbon tetraclo-ua (15 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 5 giờ. AIBN bổ sung (0,049 g, 0,300 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được để gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được đập tắt phản ứng bằng nước và chiết 2 lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn được cô để thu được 2-bromo-3-(bromometyl)-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin (730 mg, 1,23 mmol, độ tinh khiết 60%, hiệu suất 41%). Vật liệu này là hỗn hợp ~60:40 của sản phẩm mong muốn / nguyên liệu ban đầu. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 354, 356, 358 (M+1).

Bước 4: Etyl 1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutancarboxylat



n-Butyllithi (2,5M trong hexan) (1,04 mL, 2,59 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch -78°C chứa diisopropylamin (0,369 mL, 2,59 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (10 mL). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C trước khi ethyl xyclobutancarboxylat (0,317 mL, 2,46 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 15 phút. Dung dịch chứa 2-bromo-3-(bromometyl)-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin (730 mg, 1,23 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (3,33 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút ở 0°C và sau đó được dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được chiết 2 lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô để thu được ethyl 1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (350 mg, 0,869 mmol, hiệu suất 70,5%) dưới dạng dầu. LCMS(ES^+)(m/z) : 402, 404, 406 ($\text{M}+1$).

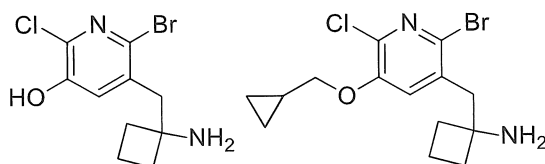
Bước 5: axit 1-((2-Bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutancarboxylic



Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (365 mg, 8,69 mmol) trong nước (3 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmetoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (350 mg, 0,869 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để thu được axit 1-((2-bromo-6-clo-5-

(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylic (325 mg, 0,867 mmol, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 374, 376, 378 (M+1).

Bước 6: 1-((2-Bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutanamin và 5-((1-aminoxyclobutyl)metyl)-6-bromo-2-clopyridin-3-ol

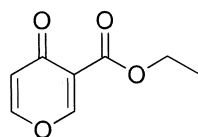


Diphenyl phosphorazidat (0,394 mL, 1,83 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp đang khuấy ở 0°C chứa axit 1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylic (311 mg, 0,830 mmol) và triethylamin (0,255 mL, 1,83 mmol) trong toluen (10 mL). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút trước khi được gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ. LC-MS thể hiện sự chuyển hóa sạch thành 2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)-3-((1-isoxyanatoxyclobutyl)metyl)pyridin. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trước khi dung dịch hydro clorua 5N (5 mL, 25 mmol) và 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C với sự khuấy mạnh trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Hai bộ phân đoạn được cô riêng rẽ để thu được các sản phẩm sau:

5-((1-aminoxyclobutyl)metyl)-6-bromo-2-clopyridin-3-ol (170 mg, 0,583 mmol, hiệu suất 70,2%). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 291, 293, 295 (M+1)

1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-amin (50 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 17,43%). LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 345, 347, 349 (M+1).

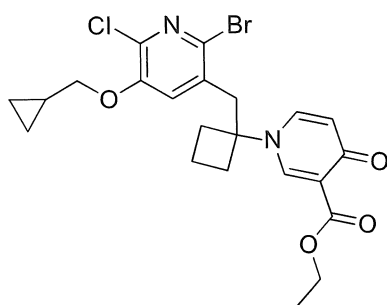
Bước 7: Ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat



Ethyl format (23,6 ml, 292 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa KOtBu (6,06 g, 54,0 mmol) trong 50 mL THF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng để khuấy trong 15 phút

ở 0°C và dung dịch đã được làm lạnh trước (0°C) chứa ethyl 2-((dimethylamino)metylen)-3-oxobutanoat (5 g, 27,0 mmol) trong 45 mL THF được bổ sung vào bằng cách truyền qua ống thông. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, dung dịch được lấy ra khỏi bồn làm lạnh, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1M (80 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 25 mL) và CH₂Cl₂ (5 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô (Na₂SO₄), lọc, bay hơi, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc/hexan) để thu được ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (1,8994 g, hiệu suất 41,8%) dưới dạng dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,47 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J*=5,86, 0,78 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H), 4,37 (q, *J*=7,29 Hz, 2 H), 1,38 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H). LCMS (ESI) *m/z*: 169,05 (M+1)⁺.

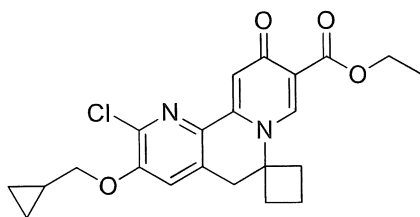
Bước 8: Ethyl 1-(1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



5-((1-Aminoxyclobutyl)metyl)-6-bromo-2-clopyridin-3-ol (170 mg, 0,583 mmol) và ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (98 mg, 0,58 mmol) trong axit axetic (5 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Phần còn lại thu được được pha loãng trong toluen và hỗn hợp được cô để loại bỏ axit axetic còn sót. Phần còn lại thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2 mL) trước khi kali cacbonat (322 mg, 2,33 mmol) và (bromometyl)xyclopropan (0,113 mL, 1,17 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ để thu được hỗn hợp thô chứa ethyl 1-(1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat trong DMF. Trong bình phản ứng riêng rẽ, 1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutan-1-amin (50 mg, 0,145 mmol) và ethyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (24,3 mg, 0,145 mmol) trong axit axetic (1 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau

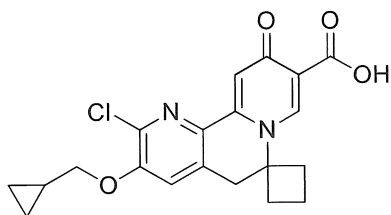
đó được kết hợp với hỗn hợp thô trước đó của etyl 1-(1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat trong DMF được bộc lộ trên đây. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết 2 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng 5% lithi clorua, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô cho đến khi vẫn đục. Axetonitril được bổ sung vào để hòa tan hoàn toàn và dung dịch được làm khô lạnh để thu được etyl 1-(1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (100 mg, 0,202 mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 495, 497, 499 (M+1).

Bước 9: Etyl 2'-clo-3'-(xyclopropylmethoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylat



Lọ phản ứng chứa thanh khuấy, etyl 1-(1-((2-bromo-6-clo-5-(xyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)metyl)xyclobutyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (100 mg, 0,202 mmol), kali axetat (39,6 mg, 0,403 mmol), và clo[(tri-tert-butylphosphin)-2-(2-aminobiphenyl)] paladi(II) (20,7 mg, 0,040 mmol) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. N,N-Dimetylaxetamit (DMA) (2 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 5 phút trước khi được bổ sung vào lọ phản ứng. Lọ phản ứng được đặt vào bộ gia nhiệt mà đã được gia nhiệt trước đến 90°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua nút bông, và tinh chế bằng sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được etyl 2'-clo-3'-(xyclopropylmethoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylat (30 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 35,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 415, 417 (M+1).

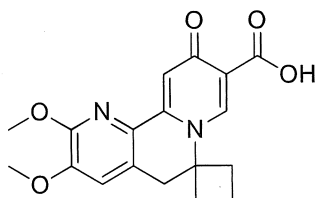
Bước 10: axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic



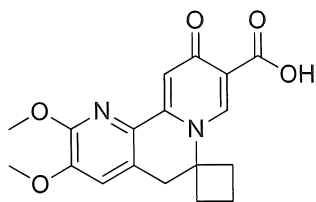
Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (25,2 mg, 0,600 mmol) trong nước (1 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylat (30 mg, 0,060 mmol) trong metanol (1 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1M. Hỗn hợp được pha loãng bằng DMF để hòa tan mẫu và sau đó tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn gom lại được làm khô lạnh để thu được axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic (22 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng bột màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,07 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,61 - 2,75 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H), 0,57 - 0,68 (m, 2 H), 0,33 - 0,40 (m, 2 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 387, 389 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 32 (Hợp chất 251)

Axit 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic

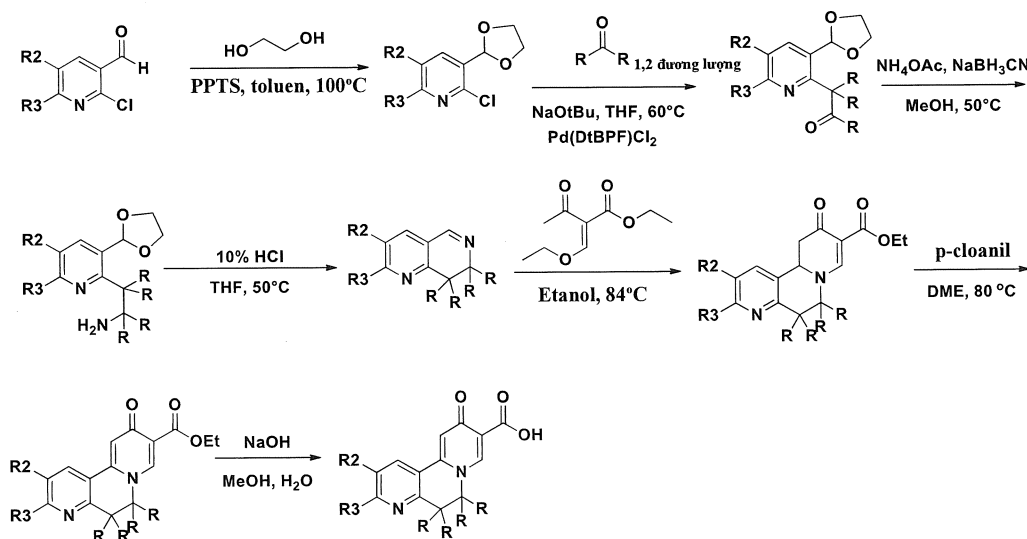


Bước 1: Axit 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin]-9'-carboxylic

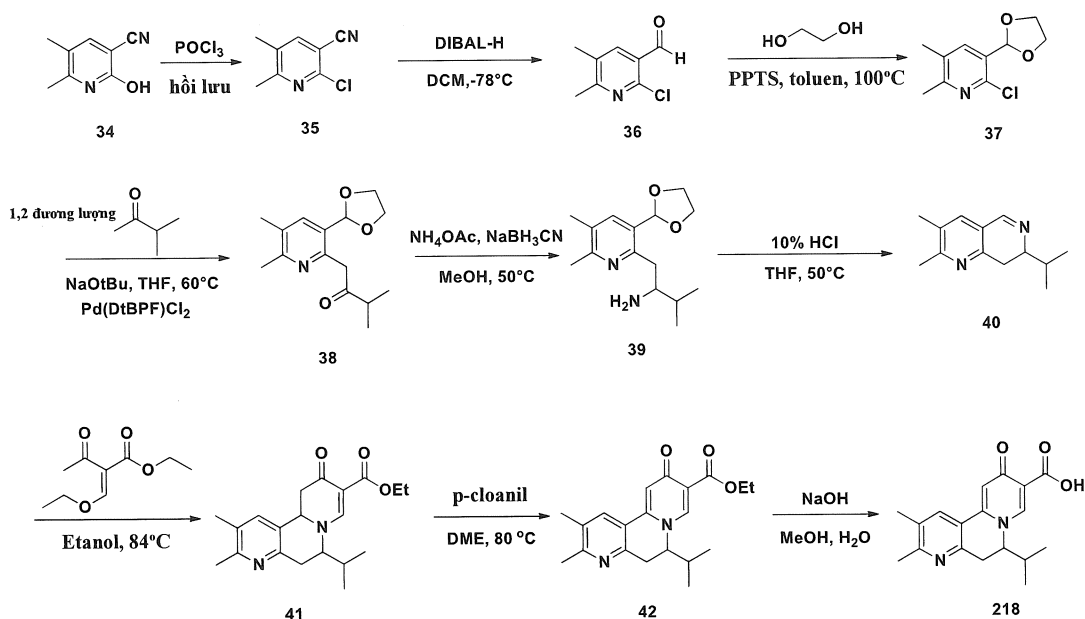


Axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic (10 mg, 0,026 mmol) và natri metoxit (0,5M trong metanol) (0,517 mL, 0,259 mmol) được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Dioxan (0,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C. Ban đầu lọ phản ứng không được đậy nắp để cho hầu hết metanol được chưng cất ra ngoài. Sau đó lọ phản ứng được đậy nắp và khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được axit 2',3'-dimetoxi-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic (1,5 mg, 4,03 μ mol, hiệu suất 15,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 8,90 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 3,26 (s, 2 H), 2,57 - 2,75 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H). LCMS(ES^-)(m/z) : 341 (M-1)-.

Sơ đồ 13 – Điều chế các hợp chất như ví dụ 33 (Hợp chất 252)

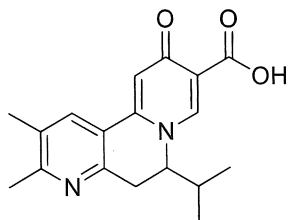


Sơ đồ 14 – Điều chế hợp chất theo ví dụ 33 (Hợp chất 252)

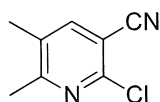


Ví dụ 33 (Hợp chất 252)

Axit 6-isopropyl-2,3-dimetyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphthyridin-9-carboxylic

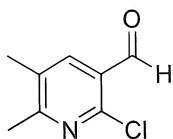


Bước 1: 2-clo-5,6-dimetylnicotinonitril



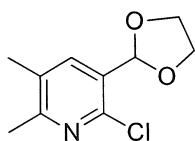
Hỗn hợp chứa 2-hydroxy-5,6-dimetylnicotinonitril (10 g, 67,5 mmol) trong POCl_3 (100ml) được hồi lưu trong 10 giờ và được cô. Phần cặn thu được được kiểm hóa bằng dung dịch nước NaOH 10% và lọc. Bánh lọc được rửa bằng H_2O . Dịch lọc được chiết bằng DCM (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 9,8 g 2-clo-5,6-dimetylnicotinonitril thô dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z : 167,1, 169,1 ($\text{M}/\text{M}+2$)⁺.

Bước 2: 2-clo-5,6-dimetylnicotinaldehyt



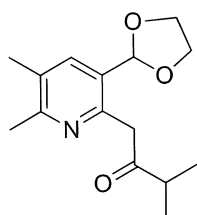
DIBAL-H (5,76 ml, 2 mol/L trong hexan) được bổ sung vào dung dịch ở -78°C chứa 2-clo-5,6-dimetylnicotinonitril (1,6 g, 9,6 mmol) trong DCM (20 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước đá. Sau đó hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH = ~ 6 và chiết bằng DCM (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được 1,5 g chất thô 2-clo-5,6-dimetylnicotinaldehyt dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI) m/z: 170,1, 172,1 (M/M+2)⁺.

Bước 3: 2-clo-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimetylpyridin



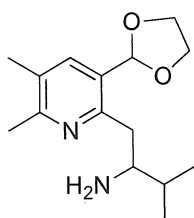
Hỗn hợp chứa 2-clo-5,6-dimetylnicotinaldehyt (1,5 g, 8,84 mmol), etan-1,2-diol (1,1 g, 17,68 mmol), PPTS (444,3 mg, 1,768 mmol) trong toluen (20 ml) được hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-50% EtOAc trong PE) để thu được 2-clo-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimetylpyridin (1,35 g, hiệu suất 71,5%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI) m/z: 214,1, 216,1 (M/M+2)⁺.

Bước 4: 1-(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-5,6-dimetylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-on



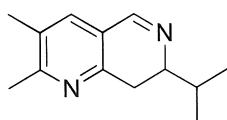
Hỗn hợp chứa 2-clo-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin (1,35 g, 6,32 mmol), 3-metylbutan-2-on (653 mg, 7,58 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (411,9 mg, 0,632 mmol) và t-BuONa (1,52 g, 15,8 mmol) trong THF (20 ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được cô và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silicagel, 0-70% EtOAc trong PE) để thu được 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-on (231 mg, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI) m/z: 264,3 (M+1)⁺.

Bước 5: 1-(3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-amin



Dung dịch chứa 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-on (231 mg, 0,878 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung NH₄OAc (683,1 mg, 8,78 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, NaBH₃CN (82,8 mg, 1,317 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C. Sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và cô. Phần còn lại thu được được pha loãng bằng H₂O (20 ml), kiểm hóa đến độ pH~10 bằng dung dịch NaOH 10%. Hỗn hợp nước được chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ được gom lại, rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 236 mg 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-amin thô. LCMS (ESI) m/z: 265,3 (M+1)⁺.

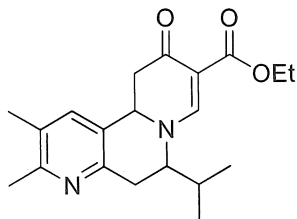
Bước 6: 7-Isopropyl-2,3-dimethyl-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin



Dung dịch nước HCl 10% (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(3-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3-metylbutan-2-amin (70 mg, 0,264 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 50°C trong 10 giờ. Sau khi được

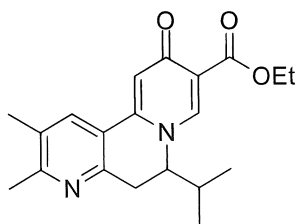
làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, 0-10% MeOH trong DCM) để thu được 7-isopropyl-2,3-dimethyl-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin (20 mg, hiệu suất 37,3%). LCMS (ESI) m/z : 203,27 ($M+1$)⁺.

Bước 7: Ethyl 6-isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10,11,11a-tetrahydro-6H-pyrido[2,1-*f*][1,6]naphtyridin-9-carboxylat



Dung dịch chứa 7-isopropyl-2,3-dimethyl-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin (20 mg, 0,099 mmol) và ethyl 2-(etoxymetylen)-3-oxo-butanoat (55,86 mg, 0,3 mmol) trong EtOH (5 mL) được gia nhiệt ở 85°C trong 10 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, 0-10% MeOH trong DCM) để thu được ethyl 6-isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10,11,11a-tetrahydro-6H-pyrido[2,1-*f*][1,6]naphtyridin-9-carboxylat (20 mg, hiệu suất 58,9%). LCMS (ESI) m/z : 343,2 ($M+1$)⁺.

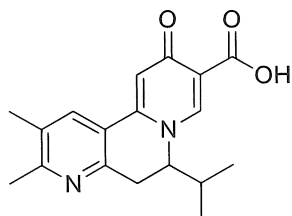
Bước 8: Ethyl 6-isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-*f*][1,6]naphtyridin-9-carboxylat



Bổ sung *p*-cloanil (12,3 mg, 0,05 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 6-isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10,11,11a-tetrahydro-6H-pyrido[2,1-*f*][1,6]naphtyridin-9-carboxylat (20 mg, 0,058 mmol) trong DME (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột (silicagel, 0-10% MeOH trong DCM) để thu được ethyl 6-isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-

f][1,6]naphtyridin-9-carboxylat (15 mg, hiệu suất 76%). LCMS (ESI) m/z: 341,2 (M+1)⁺.

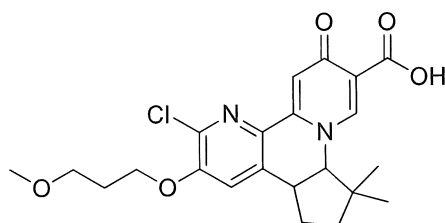
Bước 9: Axit 6-isopropyl-2,3-dimetyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphtyridin-9-carboxylic



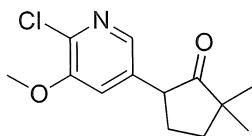
NaOH (7 mg, 0,176 mmol) đã hòa tan trong H₂O(1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 6-isopropyl-2,3-dimetyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphtyridin-9-carboxylat (15 mg, 0,044 mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH~5 bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (20mL) và H₂O (20 mL), và sau đó chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột C18, 5%-100% MeCN trong H₂O, với 0,1% axit formic trong H₂O) để thu được axit 6-isopropyl-2,3-dimetyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphtyridin-9-carboxylic (5 mg, hiệu suất 36,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, *J* = 16,8, 5,3 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,64 – 1,57 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 313,2 (M + 1)⁺.

Ví dụ 34 (Hợp chất 253)

Axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang)

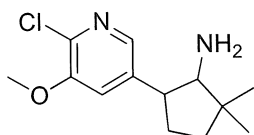


Bước 1: 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentanon



Bình được nạp thanh khuấy, 5-bromo-2-clo-3-metoxypyridin (9,9 g, 44 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,611 g, 0,668 mmol), xantphos (0,695 g, 1,202 mmol), và natri tert-butoxit (7,5 g, 78 mmol). Làm sạch bình bằng dòng nitơ trước khi 2,2-dimethylcyclopentan-1-on (8,38 ml, 66,8 mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (200 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat bổ sung, rửa bằng nước muối, cô, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 30% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn được cô để thu được 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylcyclopentan-1-on (4,6 g, 18 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 7,82 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 1,96 - 2,17 (m, 2 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 1,18 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H). LCMS(ES $^+$)(m/z) : 254,2 (M+1).

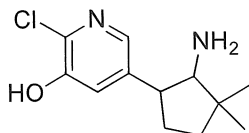
Bước 2: 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylcyclopentanamin (các chất đồng phân cis / trans)



Hỗn hợp của 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylcyclopentan-1-on (4,6 g, 18 mmol) và amoni axetat (21 g, 270 mmol) trong metanol (75 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri xyanoborohydrua (2,28 g, 36,3 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C qua đêm và sau đó ở 65°C trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô đến ~20 mL, dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri hydroxit 1M, và chiết 3 lần bằng 2-metyltetrahydrofuran. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được cô để thu được 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylcyclopentan-1-amin (2,63 g, 10,3 mmol,

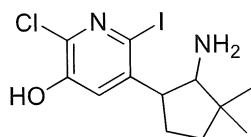
hiệu suất 57%) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cis / trans. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 255,2 (M+1).

Bước 3: 5-(2-Amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clopyridin-3-ol (các chất đồng phân cis / trans)



Bo tribromua (4,82 mL, 51,0 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch được khuấy mạnh chứa 5-(6-clo-5-metoxypyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentan-1-amin (2,6 g, 10,2 mmol) (các chất đồng phân cis/trans). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm nguội đến 0°C. Hỗn hợp được cẩn thận dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ metanol. 50 mL metanol bổ sung được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi được cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%). Các phân đoạn được làm khô lạnh để thu được 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clopyridin-3-ol (các chất đồng phân cis/trans) (2,17 g, 9,01 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS(ES⁺)(*m/z*) : 241,2 (M+1).

Bước 4: 5-(2-Amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (cis triệt quang) và 5-(2-Amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (trans triệt quang)



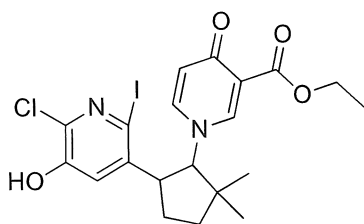
Iot (2,29 g, 9,01 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đang khuấy chứa 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clopyridin-3-ol (2,17 g, 9,01 mmol) và kali cacbonat (3,74 g, 27,0 mmol) trong nước (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Natri sulfit rắn (2,39 g, 18,9 mmol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp nước được điều chỉnh đến độ pH = ~3 bằng dung dịch axit clohydric 3N. Hỗn hợp được lọc. LC-MS thể hiện chất rắn chứa lượng nhỏ sản phẩm, nhưng vẫn được bỏ đi. Nước rửa được cô đến ~50 mL và được tiêm vào cột sắc

ký pha đảo áp suất trung bình C18 ISCO, rửa giải bằng axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 0% đến 100%. 2 bộ phân đoạn được làm khô lạnh riêng rẽ.

Đỉnh 1 = 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (trans triệt quang) (1,17 g, 3,19 mmol, hiệu suất 35%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 2,99 - 3,15 (m, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H), 1,09 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 367,1 (M+1).

Đỉnh 2 = 5-(2-amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (cis triệt quang nhiễm tạp ~20% trans triệt quang) (924 mg, 2,01 mmol, hiệu suất 22%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,27 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 3,28 (d, $J=5,86$ Hz, 1 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,68 - 1,77 (m, 1 H), 1,47 - 1,57 (m, 1 H), 1,14 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 367,1 (M+1).

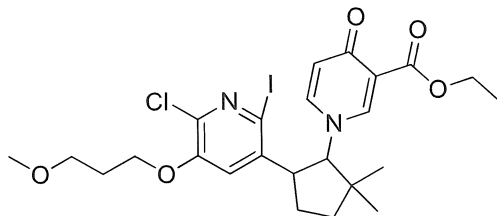
Bước 5: Etyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (cis triệt quang)



5-(2-Amino-3,3-dimethylxyclopentyl)-2-clo-6-iodopyridin-3-ol (cis triệt quang) (924 mg, 2,02 mmol) (nhiễm tạp ~20% trans) và etyl 4-oxo-4H-pyran-3-carboxylat (466 mg, 2,77 mmol) trong axit axetic (13 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết 2 lần bằng diclometan. Nước muối được bổ sung vào pha nước và hỗn hợp được chiết thêm 2 lần nữa bằng diclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được etyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylxyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (cis triệt quang) (346 mg, 0,670 mmol, hiệu suất 33%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,92 (br. s., 1 H), 7,78 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J=7,81, 2,34$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,04 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H), 4,54 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 3,82 - 3,95 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 1,99 (dt, $J=13,66$,

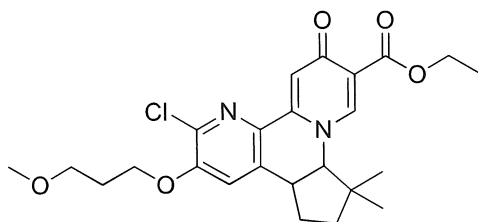
7,22 Hz, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 1,24 - 1,31 (m, 3 H), 1,14 - 1,23 (m, 3 H), 0,92 (s, 3 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 517,1 (M+1).

Bước 6: Ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (cis triệt quang)



Ethyl 1-(5-(6-clo-5-hydroxy-2-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (cis triệt quang) (346 mg, 0,670 mmol), kali cacbonat (463 mg, 3,35 mmol), và 1-bromo-3-metoxyproman (205 mg, 1,34 mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt phản ứng bằng nước và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (341 mg, 0,579 mmol, hiệu suất 86%). LCMS(ES^+)(m/z) : 589,2 (M+1).

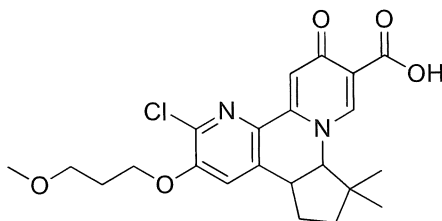
Bước 7: Ethyl 2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (cis triệt quang)



Bình đáy tròn đáy nắp bằng vách ngăn chứa thanh khuấy, ethyl 1-(5-(6-clo-2-iodo-5-(3-metoxypropoxy)pyridin-3-yl)-2,2-dimetylxcyclopentyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (341 mg, 0,579 mmol), kali axetat (114 mg, 1,16 mmol), và paladi(II) bromua (30,8 mg, 0,116 mmol) được làm sạch bằng nitơ trong 15 phút. N,N-Dimetylaxetamit (DMA) (5 mL) được làm sạch bằng nitơ trong 5 phút trước khi được bổ sung vào bình phản ứng. Bình phản ứng này được đặt vào bồn dầu mà đã được gia nhiệt trước đến 90°C và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để

nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và lọc qua nút bông. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô. Sản phẩm mong muốn được phân ly, nhưng lượng DMA đáng kể vẫn còn lại. Sản phẩm được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký pha đảo áp suất trung bình (C18 / axetonitril / nước / 0,1% axit formic / gradient 10% đến 100%). Các phân đoạn được cô để thu được etyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (cis triệt quang) (150 mg, 0,325 mmol, hiệu suất 56%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,43 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H), 4,15 - 4,31 (m, 4 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,47 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 1,99 (quin, $J=6,15$ Hz, 2 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,35 - 1,45 (m, 1 H), 1,24 (t, $J=7,22$ Hz, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 0,39 (s, 3 H). LCMS(ES^+)(m/z) : 461,3 (M+1).

Bước 8: axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang)

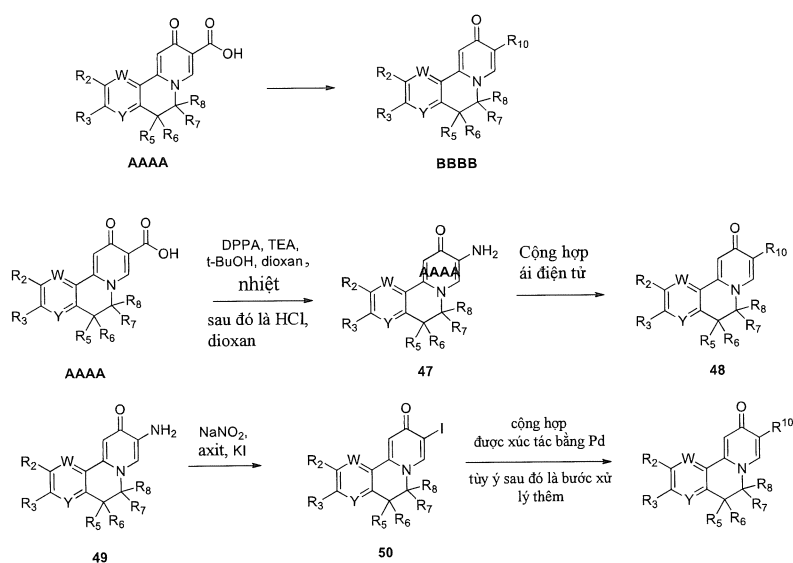


Dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (113 mg, 2,70 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylat (cis triệt quang) (150 mg, 0,270 mmol) trong metanol (3 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội, pha loãng bằng nước, axit hóa bằng dung dịch HCl 1M, và chiết 3 lần bằng 2-metyltetrahydrofuran. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và cô. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silic oxit rửa giải bằng gradient 0% đến 10% metanol trong diclometan. Các phân đoạn được cô để thu được axit 2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang) (95 mg, 0,219 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,72 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H), 4,21 - 4,39 (m, 2 H), 3,89 - 3,99 (m, 1 H), 3,51 (t, $J=6,05$ Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,33 - 2,44 (m, 1 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,15 (s, 3 H), 0,40 (s, 3 H). LCMS(ES $^+$)(m/z) : 433,3 (M+1).

Phương thức tổng hợp chung bổ sung để điều chế các hợp chất như được mô tả ở đây được thể hiện dưới đây trong Sơ đồ 15.

Sơ đồ 15 – Các hợp chất thuộc loại các hợp chất trong đó R10 là từ bảng 2)



Ví dụ sinh học

Ví dụ 35 - Điều trị bằng hợp chất đối với các tế bào gan sơ cấp của người bị nhiễm HBV

Các chất ức chế HBV-Ag

Các lọ chứa tế bào gan sơ cấp của người được bảo quản lạnh được đặt trong bồn nước 37°C cho đến khi rã đông. Các tế bào được gộp lại, tái tạo huyền phù nhẹ nhàng trong môi trường biệt hóa (môi trường Williams chứa chất bổ sung biệt hóa, GlutaMax-1 $^{\text{TM}}$, và penicillin/streptomycin) và được đếm bằng cách sử dụng máy đếm tế bào. Các tế bào được tạo viên bằng cách ly tâm ở tốc độ 1000 X g trong 10 phút và được tái tạo huyền phù đến mật độ $5,5 \times 10^5$ tế bào/mL trong môi trường biệt hóa. 100 μL huyền phù tế bào được gieo cấy trong mỗi lỗ của các đĩa 96 lỗ được phủ collagen. Các đĩa này được ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong 2 ngày trước khi gây nhiễm.

Các dung dịch gốc HBV được điều chế bằng cách siêu lọc môi trường từ các môi trường nuôi cấy tế bào HepG2.2.15. Để điều chế dung dịch gốc virus thử nghiệm với tỷ lệ gây nhiễm (multiplicity of infection - MOI) bằng 100, dung dịch gốc HBV được bổ sung vào môi trường biệt hóa chứa 4% polyetylen glycol để đạt được nồng độ là $5,5 \times 10^7$ bản sao ADN HBV/mL. Môi trường tế bào được thay thế bằng 100 μ L dung dịch gốc virus thử nghiệm trong các cột 1-11 và được thay thế bằng môi trường biệt hóa trong cột 12. Các đĩa được ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong khoảng 24 giờ.

Các hợp chất được tái tạo huyền phù trong DMSO và được pha loãng theo chuỗi 3 lần trong DMSO để tạo ra các chuỗi pha loãng 10 điểm ở 200X nồng độ mong muốn cuối cùng. Các cột 11 và 12 chứa DMSO. Sử dụng Biomek FX, 2,5 μ L mỗi dịch pha loãng hợp chất được đánh dấu trong các đĩa đáy hình chữ U có 96 lỗ, tạo ra 3 bản sao. Các đĩa hợp chất được bịt kín và bảo quản ở -20°C . Sau khi làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng, các đĩa hợp chất được pha loãng 200 lần bằng môi trường thử nghiệm (môi trường biệt hóa cộng 1 mM ABT). Môi trường trên các đĩa tế bào được thay thế bằng 150 μ L hợp chất được pha loãng. Nồng độ hợp chất cao nhất cuối cùng là 20 μM . Các đĩa được ủ ở 37°C và 5% CO_2 . Việc điều trị bằng hợp chất được lặp lại ở các ngày 4 và 9 sau lần điều trị đầu tiên. Việc đọc kết quả đối với các thử nghiệm ELISA HBsAg và HBeAg được thực hiện ở các ngày 9 và 14.

Ở ngày 9 sau khi thực hiện việc điều trị lần đầu tiên, môi trường được chuyển từ mỗi đĩa tế bào sang đĩa có đáy hình chữ và được bảo quản ở -80°C . Ở ngày 14 sau việc điều trị lần đầu tiên, các đĩa tế bào được rửa một lần bằng PBS và được bảo quản ở -80°C .

ELISA HBs Ag

Các đĩa được làm đông lạnh chứa môi trường thu gom được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong buồng an toàn sinh học trong khoảng 30 phút. Kit ELISA HBsAg được sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Ngắn gọn là, các đĩa ELISA và các dung dịch được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ và các đĩa được rửa sạch một lần bằng 300 μ L dung dịch đệm rửa 1X. 100 μ L dung dịch liên hợp enzym 1X, 120 μ L PBS chứa 10% FBS, và 30 μ L môi trường thu gom được cho vào mỗi lỗ. Các đĩa thử nghiệm được bịt kín và được ủ ở 37°C trong khoảng 2 giờ. Các đĩa được rửa 4 lần bằng 195 mL dung dịch đệm rửa 1X và được làm khô kỹ nghịch đảo

trên khăn giấy. 195 μ L dung dịch chromagen/cơ chất được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 phút. 100 μ L dung dịch ngừng phản ứng được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được đọc trên máy đọc vi đĩa Molecular Devices SpectraMax® 384 Plus ở 450 nm. Các giá trị IC_{50} được xác định bằng cách sử dụng GraphPad Prism: đường cong logistic 4 thông số với phương trình $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$.

ELISA HBe Ag

Các đĩa được làm đông lạnh chứa môi trường thu gom được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong buồng an toàn sinh học trong khoảng 30 phút. Kit ELISA HBeAg được sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Ngắn gọn là, các đĩa ELISA và các dung dịch được làm cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ và các đĩa được rửa sạch một lần bằng 300 μ L dung dịch đệm rửa 1X. 80 μ L PBS chứa 10% FBS, và 20 μ L môi trường thu gom được cho vào mỗi lỗ. Các đĩa thử nghiệm được bịt kín và được ủ ở 37°C trong khoảng 1 giờ. Các đĩa được rửa hai lần bằng 300 mL dung dịch đệm rửa 1X và được làm khô kỹ nghịch đảo trên khăn giấy. 100 μ L dung dịch liên hợp enzym 1X được cho vào mỗi lỗ. Các đĩa thử nghiệm được bịt kín và được ủ ở 37°C trong ít nhất 1 giờ. Các đĩa được rửa 3 lần bằng 300 mL dung dịch đệm rửa 1X và được làm khô kỹ nghịch đảo trên khăn giấy. 100 μ L dung dịch chromagen/cơ chất được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 phút. 100 μ L dung dịch ngừng phản ứng được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được đọc trên máy đọc vi đĩa Molecular Devices SpectraMax 384 Plus ở 450 nm.

Phân tích dữ liệu

Các giá trị IC_{50} được xác định bằng cách sử dụng GraphPad Prism: đường cong logistic 4 thông số với phương trình $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$. Các giá trị IC_{50} đối với các hợp chất thử nghiệm để có sự giảm 50% ở mức kháng nguyên HBs và HBe được thể hiện trên bảng 1 cho các ngày 9 và 14. Như có thể thấy từ các giá trị IC_{50} , các hợp chất thử nghiệm thể hiện sự ức chế 50% đối với các mức kháng nguyên HBe và HBs là ở các mức nằm trong khoảng từ 0,0069 μ M đến nhỏ hơn khoảng ~0,22 μ M.

Các phương án của sáng chế được mô tả trên đây được dự tính chỉ nhằm minh họa; nhiều thay đổi và cải biến sẽ là rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh

vực. Tất cả những thay đổi và cải biến như vậy đều nằm trong phạm vi của sáng chế, như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ 36: thử nghiệm ELISA tế bào HepAD38 – HBsAg và thử nghiệm tính độc hại tế bào

Các tế bào HepAD38 được giữ trong bình được phủ collagen trong môi trường nuôi cấy tế bào (DMEM/F12 chứa 10% huyết thanh thai bò (fetal bovine serum - FBS), GlutaMax-1, penicillin/streptomycin, axit amin không thiết yếu, Na pyruvat, 250 µg/mL geneticin, và 1 µg/mL doxycyclin). Các dung dịch hợp chất được điều chế trong DMSO và hợp chất được pha loãng theo chuỗi để nồng độ cuối cùng là 4000, 1000, 250, 62,5, 15,6, 3,91, 0,977, 0,244, 0,061, và 0,015 ηM. Sau đó các tế bào được xử lý bằng trypsin và các tế bào được gieo cấy ở mức 10.000 tế bào trên một lỗ. Các đĩa ủ được ủ ở 37°C, 5% CO₂ trong 4 ngày. Môi trường được thay thế bằng môi trường mới với việc xử lý bằng hợp chất. Sau đó các đĩa được ủ ở 37°C, 5% CO₂ thêm 3 ngày để tổng thời gian xử lý là 7 ngày. Đối với đáp ứng kháng virus, HBsAg được đo bằng cách sử dụng kit ELISA HBsAg (Miễn dịch chẩn đoán quốc tế) theo các hướng dẫn đã có. 100 uL các mẫu môi trường tế bào được sử dụng cho thử nghiệm ELISA. Độ hấp thụ được đọc trên máy đọc đĩa Spectramax® 384 (Molecular Devices) ở 450 nm. Đối với độc tính tế bào, các tế bào được sử dụng làm chất phản ứng của thử nghiệm về khả năng sống sót tế bào phát quang CellTiter-Glo® (Promega). Độ phát quang được đọc trên máy đọc Envision Multilabel (Perkin Elmer). Dữ liệu được phân tích so với đối chứng DMSO.

$$\% \text{ ức chế} = (1 - (\text{đối chứng không rõ/cao})) * 100$$

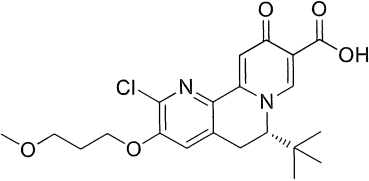
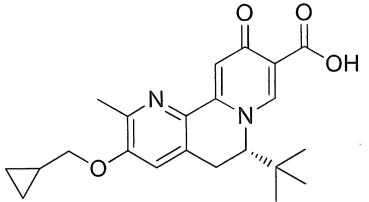
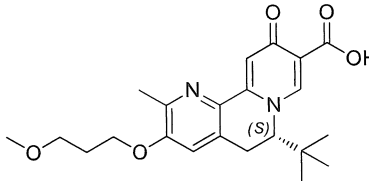
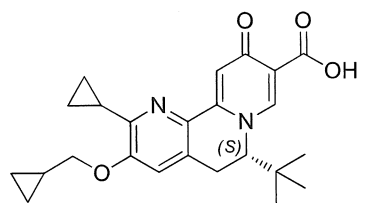
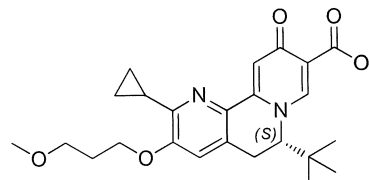
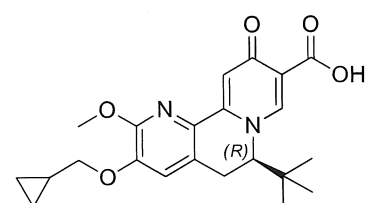
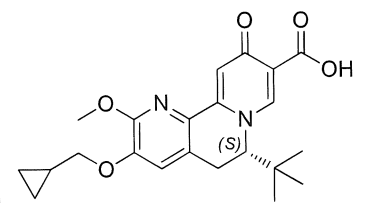
Sau đó các giá trị ức chế trung bình tính theo % từ các đĩa thử nghiệm bản sao được dựng đồ thị theo phần mềm GraphPad Prism để xác định một giá trị IC: đường cong logistic 4 thông số với phương trình $Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

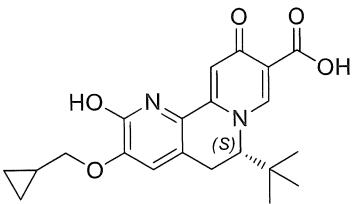
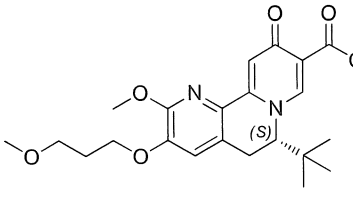
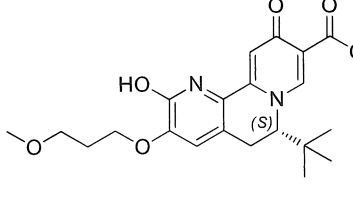
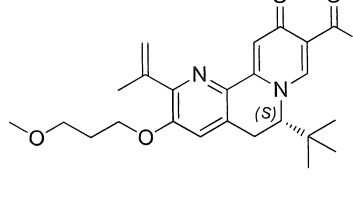
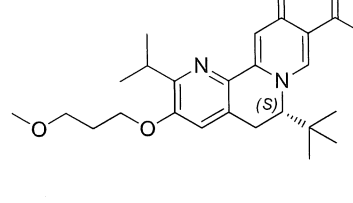
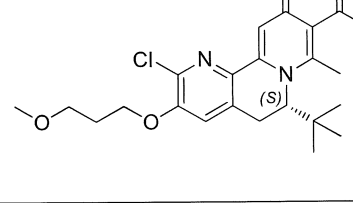
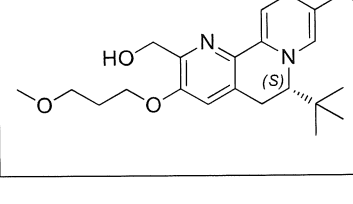
$$\text{pIC}_{50} = \log(-\text{IC}_{50} \text{ tính theo M})$$

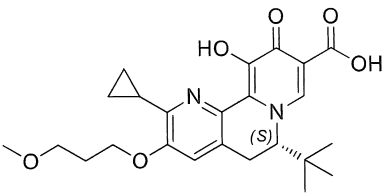
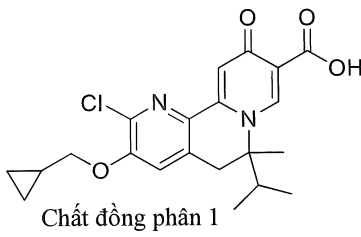
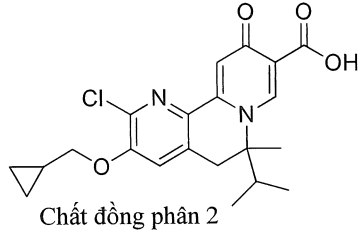
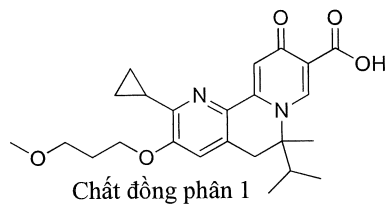
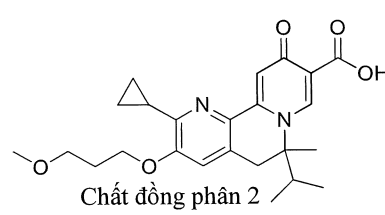
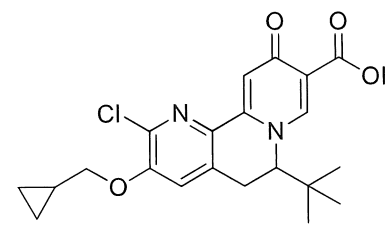
Bảng 1

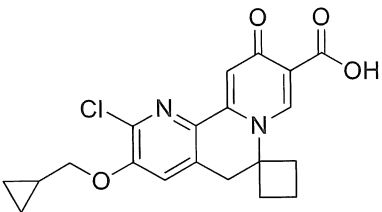
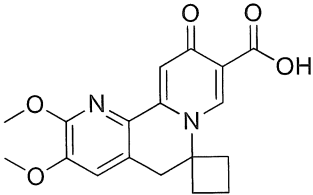
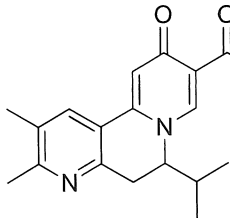
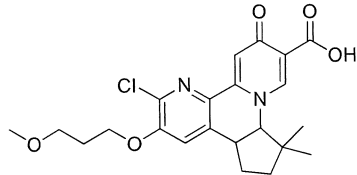
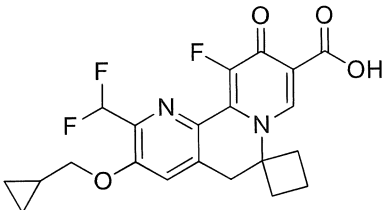
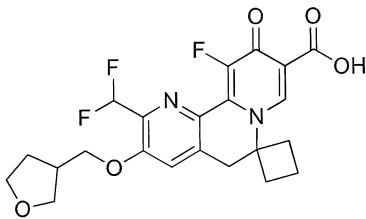
Ví dụ/Sơ đồ số	Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
1	220		Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
2	221		Axit (4bS,7aR)-2-clo-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
3	222		Axit (4bR,7aS)-2-Xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
4	223		Axit 2-Xyclopropyl-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic (cis triệt quang)
5	224		Axit (7aR)-2-Xyclopropyl-4b-hydroxy-3-(3-metoxypoxy)-7,7-dimetyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic

			hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
6	225		Axit (7aR)-2-clo-4b-hydroxy-3-(3-methoxypropoxy)-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
7	226		Axit (7aR)-2-clo-4b-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
8	227		Axit (4bR,7aS)-2-Hydroxy-3-(3-methoxypropoxy)-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
9	228		Axit (4bR,7aS)-2-clo-3-hydroxy-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
10	229		Axit 2-clo-6-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

11	230		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-clo-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
12	231		Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
13	232		Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-methoxypropoxy)-2-metyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
14	233		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(xyclopropylmethoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
15	234		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
16	235		Axit (R)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
17	236		Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(xyclopropylmethoxy)-2-methoxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic

18	237		Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(cyclopropylmethoxy)-2-hydroxy-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
19	238		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
20	239		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-hydroxy-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
21	240		Axit (S)-6-(tert-butyl)-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
22	241		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-isopropyl-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
23	242		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-chloro-3-(3-methoxypropoxy)-8-methyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic
24	243		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-(hydroxymethyl)-3-(3-methoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic

			dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
25	244		Axit (S)-6-(tert-butyl)-2-xyclopropyl-11-hydroxy-3-(3-metoxypropoxy)-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
26	245	 Chất đồng phân 1	Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
27	246	 Chất đồng phân 2	Axit (2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-6-isopropyl-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
28	247	 Chất đồng phân 1	Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypropoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
29	248	 Chất đồng phân 2	Axit 2-xyclopropyl-6-isopropyl-3-(3-metoxypropoxy)-6-metyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic
30	249	 (chất đồng phân 1 và 2)	Axit 6-(tert-butyl)-2-clo-3-(xyclopropylmetoxy)-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-9-carboxylic (chất đồng phân 1 và 2)

31	250		Axit 2'-clo-3'-(xyclopropylmetoxy)-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic
32	251		Axit 2',3'-Dimethoxy-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic
33	252		Axit 6-Isopropyl-2,3-dimethyl-10-oxo-5,10-dihydro-6H-pyrido[2,1-f][1,6]naphtyridin-9-carboxylic
34	253		Axit 2-clo-3-(3-metoxypropoxy)-7,7-dimethyl-11-oxo-4b,5,6,7,7a,11-hexahydroxyclopenta[f]pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin-10-carboxylic
35	254		Axit 3'-(xyclopropylmetoxy)-2'-(diflometyl)-11'-flo-10'-oxo-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic
36	255		Axit 2'-(diflometyl)-11'-flo-10'-oxo-3'-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-5',10'-dihydrospiro[xyclobutan-1,6'-pyrido[1,2-h][1,7]naphtyridin]-9'-carboxylic

37	256		Axit (S)-3-(cyclopropylmethoxy)-2-(difluoromethyl)-11-fluoro-6-isopropyl-6-methyl-10-oxo-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic acid
38	257		Axit (6S)-2-(difluoromethyl)-11-fluoro-6-isopropyl-6-methyl-10-oxo-3-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)-6,10-dihydro-5H-pyrido[1,2-h][1,7]naphthyridin-9-carboxylic acid

Bảng 2

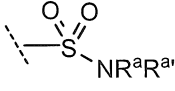
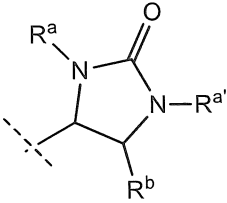
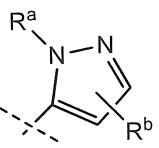
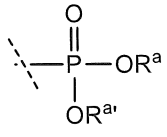
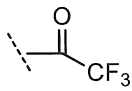
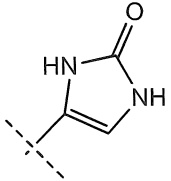
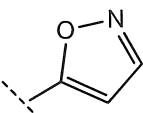
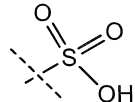
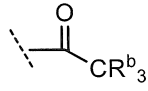
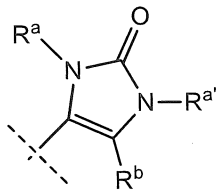
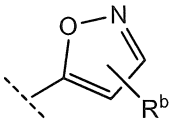
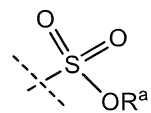
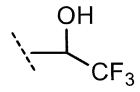
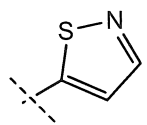
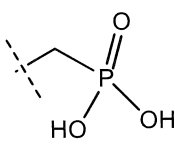
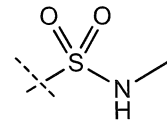
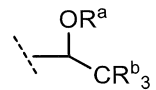
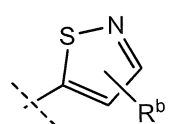
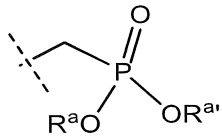
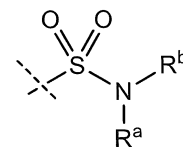
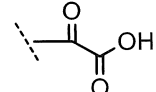
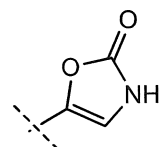
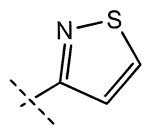
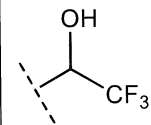
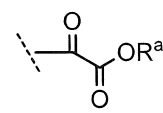
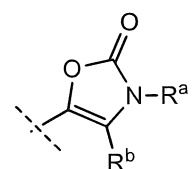
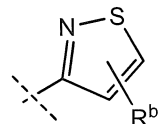
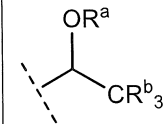
$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
-OH			

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
$-OR^a$			

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
‡ (R^9 tạo thành vòng oxaborol với vị trí R^{10} của vòng pyridin)			
‡ (R^9 tạo thành vòng oxaborol với vị trí R^{10} của vòng pyridin)			

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
			
			
			
			
			
			
			

$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$	$R^{10} =$
$-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{B}(\text{OH})_2$	$-\text{NHSO}_2\text{R}^{25'}$	$-\text{NCO}_2\text{R}^{25}$

trong đó R^a , $R^{a'}$ và $R^{a''}$ độc lập được chọn từ hydroxy, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế; với điều kiện là R^a không là hydroxy khi được liên kết với nhóm oxy;

R^b , $R^{b'}$ và $R^{b''}$ độc lập được chọn từ hydro, halo, hydroxy, alkyl hoặc alkyl được thế, alkoxy hoặc alkoxy được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, thio hoặc thioalkyl, amino hoặc amino được thế, aryl hoặc aryl được thế, heteroaryl hoặc aryl được thế;

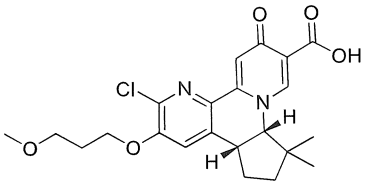
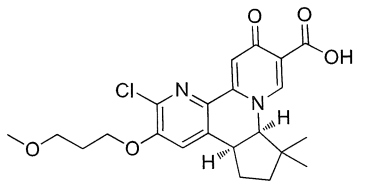
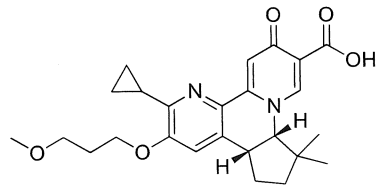
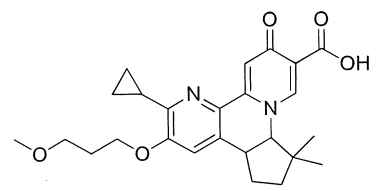
R^{25} và $R^{25'}$ độc lập được chọn từ H, OH, alkyl hoặc alkyl được thế, xycloalkyl hoặc xycloalkyl được thế, alkenyl hoặc alkenyl được thế, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế, aryl hoặc aryl được thế và heteroaryl hoặc heteroaryl được thế;

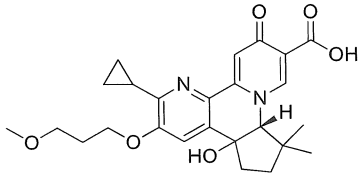
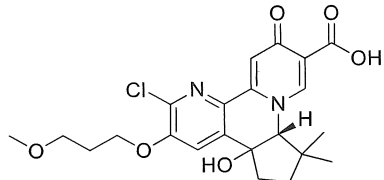
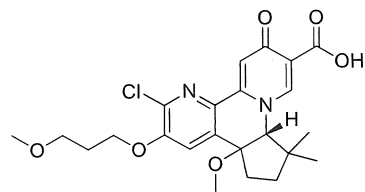
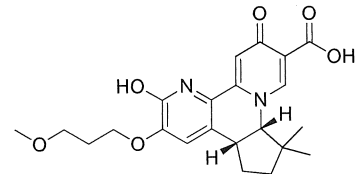
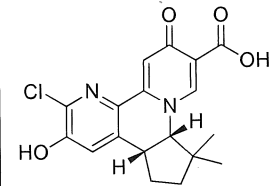
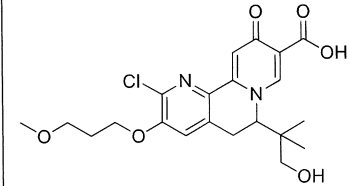
và trong đó các nhóm thế nêu trên đối với R^{10} có thể tồn tại dưới dạng các tautome có cấu trúc đã được thể hiện.

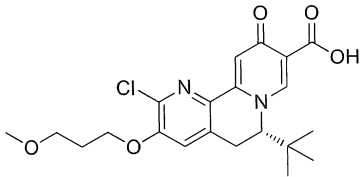
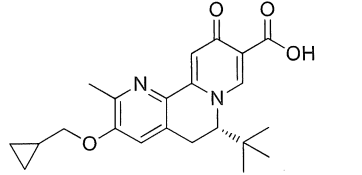
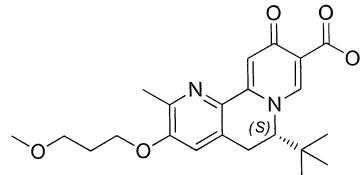
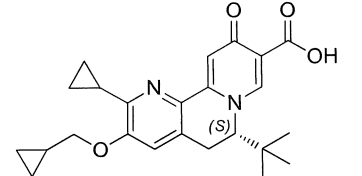
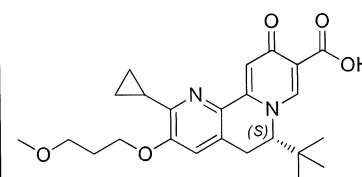
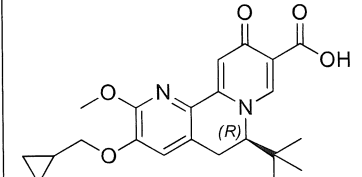
PR66414

Bảng 3

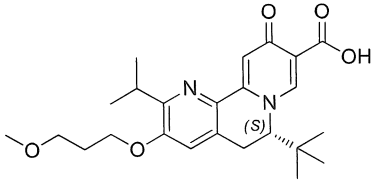
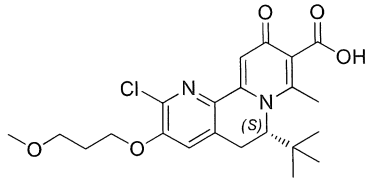
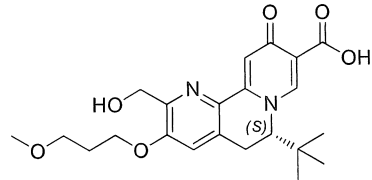
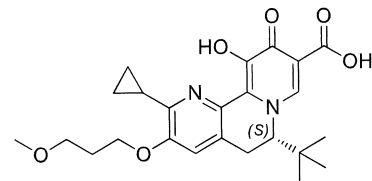
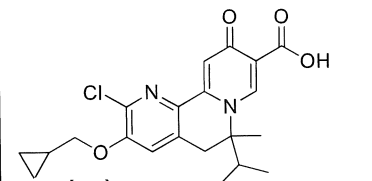
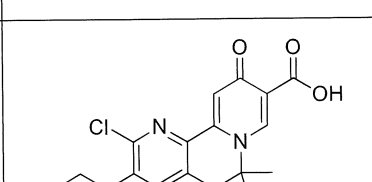
Hep AD38, HBsAg và Dữ liệu độc tính tế bào – EC₅₀ (ηM)

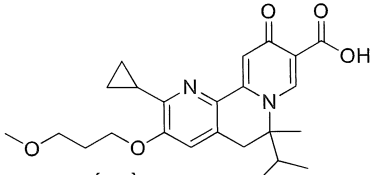
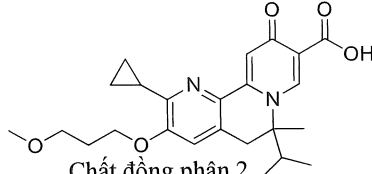
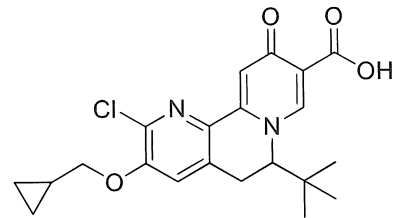
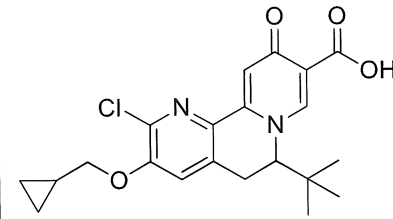
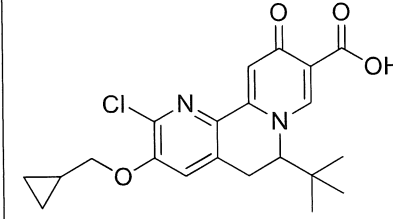
Ví dụ số	Hợp chất số	HepAD38, HBsAg (EC ₅₀ , μM)	<u>Độc tính tế bào (EC₅₀, ηM)</u>
1	 220	++++	-
2	 221	++	-
3	 222	++++	-
4	 223	++++	-

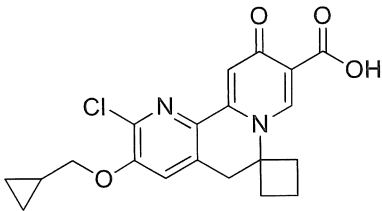
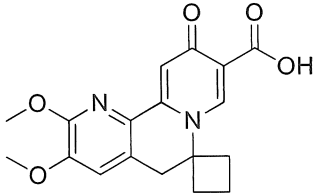
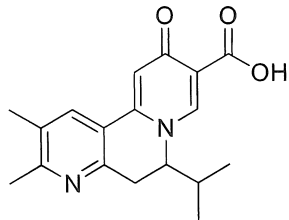
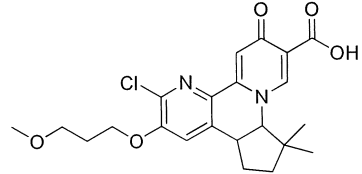
5	 224	+++	-
6	 225	++	-
7	 226	++	-
8	 227	+	-
9	 228	+	-
10	 229	+++	-

11	 230	++++	-
12	 231	++++	-
13	 232	++++	-
14	 233	++++	-
15	 234	++++	-
16	 235	+	-

17	 236	++++	-
18	 237	+	-
19	 238	++++	-
20	 239	+	-
21	 240	++++	-

22	 241	++++	-
23	 242	+	-
24	 243	+++	-
25	 244	++++	-
26	 Chất đồng phân 1 245	+++	-
27	 Chất đồng phân 2 246	+	-

28	 Chất đồng phân 1 247	++++	-
29	 Chất đồng phân 2 248	++	-
30	 249-R (raxemat)	+++	-
30-A	 Chất đồng phân 1 249	++++	-
30-B	 Chất đồng phân 2 249	+	-

31	 250	+++	-
32	 251	++	-
33	 252	+	-
34	 253	++++	-

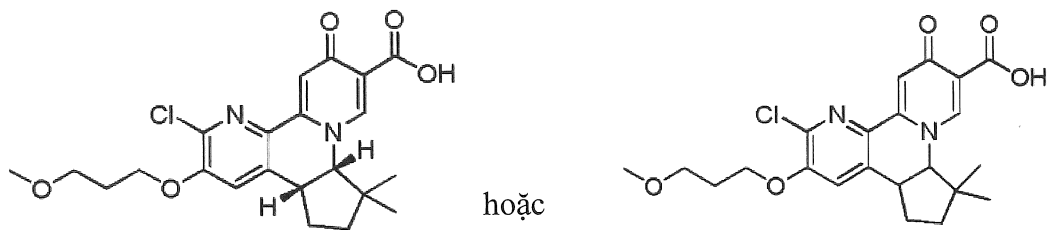
trong đó:

- (độc tính tế bào)	> 4000 η M (4 μ M)
+	$\geq 0,1 \mu$ M
++	< 0,1 μ M, và $\geq 0,01 \mu$ M

+++	$< 0,01 \text{ }\mu\text{M}$, và $\geq 0,001 \text{ }\mu\text{M}$
++++	$< 0,001 \text{ }\mu\text{M}$

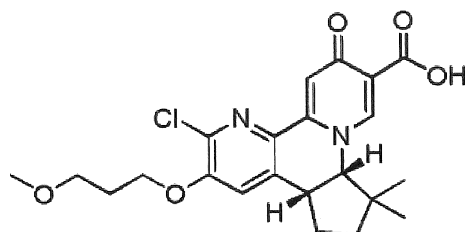
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ:



hoặc muối được dụng của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cấu trúc của hợp chất này là:



hoặc muối được dụng của hợp chất này.

3. Dược phẩm chứa chất pha loãng được dụng và lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất theo điểm 1 hoặc 2.