



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

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

(11)



1-0047376

(51)^{2020.01} C07D 401/14; A61K 31/444; A61K 31/4709; A61K 31/497; C07D 403/14; A61P 37/02; C07D 401/04; A61K 31/4439; A61P 29/00 (13) B

(21) 1-2021-05155

(22) 22/01/2020

(86) PCT/US2020/014636 22/01/2020

(87) WO2020/154420 30/07/2020

(30) 62/795,549 22/01/2019 US; 62/871,951 09/07/2019 US

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/04/2022 409A

(73) The Roskamp Institute (US)

2040 Whitfield Avenue, Sarasota, FL 34243, United States of America

(72) JIN, Chao (CN); PARIS, Daniel (US); MULLAN, Michael (US).

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

(54) DẪN XUẤT AXIT AMIN ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(21) 1-2021-05155

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất axit amin nhất định mà ức chế sự hoạt hóa NF-kB và do vậy hữu ích để điều trị bệnh viêm. Sáng chế cũng được đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này và quy trình để điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất axit amin nhất định mà ức chế sự hoạt hóa yếu tố nhân kappa B (NF-kB) được gây ra bởi nhân tố kích thích viêm. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các rối loạn viêm như bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh hen, và bệnh viêm đường ruột. Sáng chế cũng được đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này và quy trình điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm là đáp ứng quan trọng của vật chủ đối với nhiễm trùng hoặc tổn thương. Tuy nhiên, sự rối loạn điều hòa của đáp ứng này, với kết quả là tình trạng viêm dai dẳng hoặc không thích hợp dẫn đến một loạt quá trình bệnh lý. Các rối loạn viêm bao gồm bệnh tự miễn, dị ứng, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh nhiễm trùng mà là nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong. Cũng trở lên rõ ràng rằng bệnh viêm mạn tính mức độ nhẹ là cơ sở của nhiều bệnh, bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh ung thư, bệnh tim mạch và rối loạn thoái hóa thần kinh. Do đó, việc tìm ra thuốc mới để ngăn chặn tình trạng viêm là lĩnh vực được quan tâm đặc biệt.

NF-kB là yếu tố phiên mã được biểu hiện ở khắp nơi mà điều hòa sự biểu hiện của gen liên quan đến tình trạng viêm và đau. Sự hoạt hóa của NF-kB đóng vai trò trung tâm trong tình trạng viêm thông qua khả năng của nó để gây ra quá trình phiên mã của gen tiền viêm (xem Tak et al. NF-kB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Inv* 2001; 107:7-11; và Liu et al. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2. pii: 17023). Quá trình tổng hợp của xytokin tiền viêm, như TNF- α , IL-1 β , IL-6, và IL-8, được điều tiết bởi NF-kB, như sự biểu hiện của xyclooxygenaza 2 (COX-2), nitric oxit synthaza cảm ứng được (iNOS), phân tử kết dính (ICAM-1, E-selectin, và VCAM-1), chemokin (MCP-1, KC, MIP-1) và metalloproteinaza. Ngược lại, xytokin như TNF- α và IL-1 β hoặc prostaglandin được tạo ra bởi COX-2 kích hoạt sự hoạt hóa NF-kB tạo ra từng đợt viêm.

NF-kB được hoạt hóa ở các vị trí viêm ở các bệnh khác nhau bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh xơ

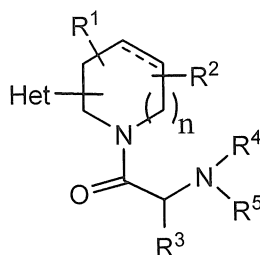
cứng rải rác, bệnh hen, bệnh viêm đường ruột, bệnh đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chứng loãng xương, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đột quy, tổn thương thận cấp tính, bệnh viêm cầu thận, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, v.v. (Pai et al. *Immune deficiency or hyperactivity-Nf-kappab illuminates autoimmunity*. J Autoimmun 2008; 31:245–251; Zhang et al. NFkB in inflammation and renal diseases. Cell Biosci 2015; 5:63; Roman-Blas et al. NF-kB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. OsteoArthritis and Cartilage 2006; 14:839-848).

Corticosteroid đã được phát triển để điều chỉnh tình trạng viêm và có nhiều tác dụng phụ mà có thể là nhẹ hoặc nghiêm trọng, đặc biệt là khi corticosteroid được sử dụng trong khoảng thời gian dài. Chẳng hạn như, corticosteroid có thể gây ra tăng khối lượng, chứng phù, bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng nhãn áp, chứng giảm kali-huyết, đục thủy tinh thể, rối loạn tâm thần, chứng loãng xương, và làm suy yếu hệ miễn dịch. Thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) mà hoạt động nhờ sự ức chế của isozym xyclooxygenaza (COX) được kê đơn rộng rãi nhưng sử dụng thường xuyên NSAID liên quan đến tác dụng phụ phổ biến bao gồm sự kiện về tim mạch (chứng tăng huyết áp, bệnh nhồi máu cơ tim, đột quy, và suy tim), tác dụng phụ ở dạ dày - ruột (tình trạng viêm dạ dày lan tỏa và loét ròi rạc cả dạ dày và tá tràng) mà có thể tử vong, tác dụng phụ ở thận (bệnh viêm thận kẽ) cũng như phản ứng bất lợi ở gan (tình trạng viêm nhiễm transaminitis, tình trạng viêm gan). Các quá trình sinh học để gắn đích cytokin tình trạng viêm đã được phát triển. Mặc dù các quá trình sinh học đã được chỉ ra là làm thuyên giảm bệnh lý và tiến trình bệnh viêm, việc sử dụng chúng đã bị hạn chế do phản ứng bất lợi nghiêm trọng và thực tế là chúng triệt tiêu sự bảo vệ của vật chủ chống lại nhiễm trùng (Rider et al. *Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations*. Int J Cell Biol. 2016; 2016:9259646).

Do đó, cần phải phát triển thuốc chống viêm khác với ít tác dụng phụ hơn khi sử dụng thường xuyên. Sáng chế đáp ứng nhu cầu này và các nhu cầu có liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

đường nét đứt là liên kết tùy ý;

Het là heteroaryl tùy ý được thế bằng R^a , R^b , và/hoặc R^c độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, và alkoxycarbonyl;

R^1 là hydro hoặc alkyl;

R^2 là hydro hoặc alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, aminoalkyl, axylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, và dialkylamino;

R^4 là hydro hoặc alkyl; và

R^5 là $-C(O)R^6$, trong đó R^6 là alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aryloxy tùy ý được thế, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroaralkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế,

thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino, và sulfonylamino; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloamino có từ 5 đến 7 cạnh; hoặc

muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây), hoặc muối được dụng của nó; và tá được dụng dụng.

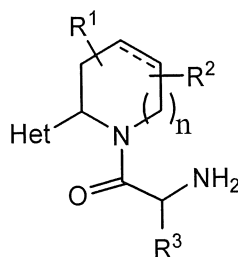
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị được bằng cách ức chế sự hoạt hóa NF-kB bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây) và tá được dụng dụng. Theo một phương án, bệnh là bệnh viêm bao gồm bệnh tự miễn, chứng đau, dị ứng, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh nhiễm trùng. Theo một phương án khác, bệnh là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh hen, bệnh viêm đường ruột, bệnh đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chứng loãng xương, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ nang, đột quy, tổn thương thận cấp tính, bệnh viêm cầu thận, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh Behcet, bệnh lao, bệnh Crohn, bệnh viêm đại tràng, bệnh Pagett, bệnh viêm tụy, bệnh nha chu, bệnh phổi do tình trạng viêm, và bệnh viêm thận do luput.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) (hoặc bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng làm thuốc. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) (và bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó là hữu ích để điều trị bệnh viêm bao gồm bệnh tự miễn, chứng đau, dị ứng, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh nhiễm trùng. Theo một phương án khác, bệnh là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh hen, bệnh viêm đường ruột, bệnh đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chứng loãng xương, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh phổi tắc nghẽn mạn

tính, bệnh xơ nang, đột quy, tổn thương thận cấp tính, bệnh viêm cầu thận, bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh Behcet, bệnh lao, bệnh Crohn, bệnh viêm đại tràng, bệnh Pagett, bệnh viêm tụy, bệnh nha chu, bệnh phổi do tình trạng viêm, và bệnh viêm thận do luput.

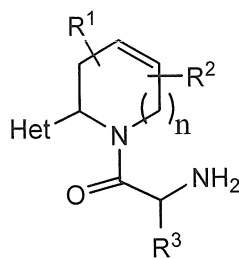
Theo khía cạnh thứ năm đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó (và bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây) để sử dụng trong điều trị bệnh ở bệnh nhân, trong đó sự hoạt hóa NF- κ B góp phần vào bệnh lý và/hoặc triệu chứng của bệnh. Theo một phương án, bệnh là bệnh viêm bao gồm bệnh tự miễn, chứng đau, dị ứng, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và bệnh nhiễm trùng. Theo một phương án khác, bệnh là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh hen, bệnh viêm đường ruột, bệnh đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, chứng loãng xương, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ nang, đột quy, tổn thương thận cấp tính, bệnh viêm cầu thận, bệnh vảy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh Behcet, bệnh lao, bệnh Crohn, bệnh viêm đại tràng, bệnh Pagett, bệnh viêm tụy, bệnh nha chu, bệnh phổi do tình trạng viêm, và bệnh viêm thận do luput.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian có công thức (II):



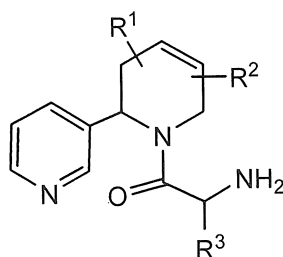
(II)

trong đó đường nét đứt, n, Het, R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định đối với công thức (I) ở trên (bao gồm các phương án của chúng được mô tả ở đây). Theo một khía cạnh, hợp chất trung gian có cấu trúc (IIB):



(IIB)

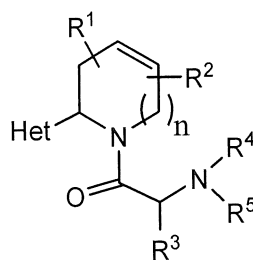
trong đó n , Het, R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định đối với công thức (I) (bao gồm các phương án của chúng được mô tả ở đây). Theo một khía cạnh khác, hợp chất trung gian có cấu trúc (IIB'):



(IIB')

trong đó R^1 , R^2 , và R^3 là như được xác định đối với công thức (I) (bao gồm các phương án của chúng được mô tả ở đây) và pyridyl tùy ý được thế bằng R^a , R^b , và/hoặc R^c .

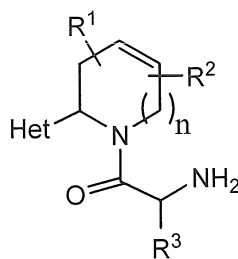
Theo khía cạnh thứ 7, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IB):



(IB)

trong đó, n , Het, R^1 , R^2 , và R^3 như được xác định ở trên, R^4 là hydro hoặc alkyl và R^5 là $-COR^6$, trong đó R^6 như được xác định ở trên, bao gồm:

phản ứng của hợp chất có công thức (IIB):



(IIB)

trong đó đường nét đứt, n , Het, R^1 , R^2 , và R^3 như được xác định ở trên;

(i) với hợp chất có công thức $R^6\text{COLG}$, trong đó R^6 như được định nghĩa trong công thức (I) ở trên và LG là nhóm rời chuyển trong điều kiện phản ứng axyl hóa; hoặc

(ii) với hợp chất có công thức $R^6\text{COOH}$ trong điều kiện phản ứng ngẫu hợp axit amin;

(iii) tùy ý chuyển hợp chất có công thức (IB) thu được từ bước (i) hoặc (ii) thành muối cộng axit; hoặc

(iv) tùy ý chuyển hợp chất có công thức (IB) thu được từ bước (i) hoặc (ii) thành bazơ tự do.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa:

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ được định nghĩa với mục đích của sáng chế và có nghĩa như sau:

“Alkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một no phân nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, 2-propyl, butyl, pentyl và các gốc tương tự.

“Alkylen” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai no phân nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trừ khi có quy định khác ví dụ, metylen, etylen, propylen, 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, butylen, pentylen và các gốc tương tự.

“Alkylthio” có nghĩa là gốc -SR, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, methylthio, ethylthio và các gốc tương tự.

“Alkylsulfonyl” có nghĩa là gốc $-\text{SO}_2\text{R}$, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, methylsulfonyl, ethylsulfonyl và các gốc tương tự.

“Amin” có nghĩa là $-\text{NH}_2$.

“Alkylamino” có nghĩa là gốc -NHR, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, methylamino, ethylamino, propylamino, hoặc 2-propylamino và các gốc tương tự.

“Aminoalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng $-\text{NR}'\text{R}''$, trong đó R' và R'' là hydro hoặc alkyl độc lập như được xác định ở trên, ví dụ, aminometyl, aminoetyl, methylaminometyl và các gốc tương tự.

“Alkoxy” có nghĩa là gốc -OR, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc 2-propoxy, *n*-, *iso*-, hoặc *tert*-butoxy và các gốc tương tự.

“Alkoxyalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng ít nhất một nhóm alkoxy, chẳng hạn như một hoặc hai nhóm alkoxy, chẳng hạn như được xác định ở trên, ví dụ, 2-metoxyletyl, 1-, 2-, hoặc 3-metoxypropyl, 2-etoxyletyl và tương tự.

“Alkoxyalkyloxy” có nghĩa là gốc $-(\text{O})\text{R}$, trong đó R là alkoxyalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, metoxyetoxyletyl, etoxyetoxyletyl và tương tự.

“Aminoalkyloxy” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R, trong đó R là $-\text{NR}'\text{R}''$, trong đó R' và R'' là hydro hoặc alkyl độc lập như được xác định ở trên, ví dụ, aminoetyloxy, methylaminoetyloxy, dimethylaminoetyloxy, diethylaminoetyloxy và tương tự.

“Thioalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm -SH, ví dụ, thioetyl, 1-, 2-, hoặc 3-thiopropyl và tương tự.

“Alkylthioalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm alkylthio như được xác định ở trên, ví dụ, 2-methylthioethyl, 1-, 2-, hoặc 3-ethylthiopropyl và tương tự.

“Alkoxyacacbonyl” có nghĩa là gốc $-C(O)OR$, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, metoxyacacbonyl, etoxyacacbonyl và tương tự.

“Alkoxyacacbonylalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm alkoxyacacbonyl như được xác định ở trên, ví dụ, 2-methylcarboxyethyl, methylcarboxymethyl, 1-, 2-, hoặc 3-ethylcarboxypropyl và tương tự.

“Axy” có nghĩa là gốc $-C(O)R$, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, methylacacbonyl, ethylacacbonyl và tương tự.

“Axylamino” có nghĩa là gốc $-NHC(O)R$, trong đó R là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, methylacacbonylamino, ethylacacbonylamino và tương tự, hoặc R có thể tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ phần tử thế như được mô tả ở đây, ví dụ alkyl, hydroxyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, carboxy, alkoxyacacbonyl, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, haloalkyl, haloalkoxy và xyano.

“Axylaminoalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm axylamino như được xác định ở trên, ví dụ, 2-axetylaminooethyl, 1-, 2-, hoặc 3-etanolaminopropyl và tương tự.

“Aminocacbonylalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm $-CONRR'$, trong đó R là hydro hoặc alkyl và R' là hydro, alkyl, alryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, hoặc R và R' cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloamino, ví dụ, aminocacbonylethyl, methylaminocacbonylethyl, methylaminocacbonylmethyl, 1-, 2-, hoặc 3-ethylaminocacbonylpropyl, pyrrolidinylethyl, piperidinylethyl và tương tự.

“Aryl” có nghĩa là gốc hydrocarbon thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng, ví dụ, phenyl hoặc naphthyl.

“Aralkyl” có nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-\text{R}$, trong đó R là aryl như được xác định ở trên, ví dụ, benzyl, phenetyl và tương tự.

“Xycloalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một no dạng vòng có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl và tương tự.

“Xycloalkyloxy” có nghĩa là $-\text{O}-\text{R}$, trong đó R là xycloalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy và tương tự.

“Xycloalkylalkyl” có nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-\text{R}$, trong đó R là xycloalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, xyclopropylmetyl, xyclohexylmetyl và tương tự.

“Xycloalkylalkyloxy” có nghĩa là gốc $-\text{O}-\text{xycloalkylalkyl}$ như được xác định ở trên, ví dụ, xyclopropylmetyloxy, 2-xyclopropyletyloxy, 1-, 2-, 3-xyclobutylpropoxy và tương tự.

“Carboxy” có nghĩa là $-\text{COOH}$.

“Carboxyalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 cacbon được thế bằng nhóm carboxy như được xác định ở trên, ví dụ, 2-carboxyetyl, 1-, 2-, hoặc 3-carboxypropyl và tương tự.

“Dialkylamino” có nghĩa là gốc $-\text{NRR}'$, trong đó R và R' là alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, dimethylamino, metyletylamino và tương tự.

“Halo” có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot, tốt hơn là flo hoặc clo.

“Haloalkyl” có nghĩa là gốc alkyl như được xác định ở trên, mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, chẳng hạn như từ một đến năm nguyên tử halogen, chẳng hạn như flo hoặc clo, bao gồm các nguyên tử được thế bằng halogen khác nhau, ví dụ, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ và tương tự. Khi alkyl chỉ được thế bằng flo, nó có thể được đề cập đến trong sáng chế này là floalkyl.

“Haloalkoxy” có nghĩa là gốc -OR, trong đó R là haloalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, -OCF₃, -OCHF₂ và tương tự. Khi R là haloalkyl, trong đó alkyl chỉ được thế bằng flo, có thể được đề cập đến trong sáng chế này là floalkoxy.

“Hydroxyalkyl” có nghĩa là gốc hydrocarbon mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một phân nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxy, với điều kiện là nếu hai nhóm hydroxy có mặt, chúng không cùng ở trên một nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxy-etyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl và 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl, tốt hơn là 2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxypropyl và 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl.

“Hydroxyalkyloxy” có nghĩa là gốc -O-R, trong đó R là hydroxyalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, hydroxymetyloxy, 2-hydroxyetyloxy, 1-, 2-, 3-hydroxypropoxy và tương tự.

“Heteroxycloalkyl” hoặc “heteroxycycl” có nghĩa là nhóm một vòng hóa trị một no hoặc chưa no có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng, trong đó một, hai, hoặc ba nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S(O)_n, trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2, các nguyên tử vòng còn lại là C. Ngoài ra, một hoặc hai nguyên tử cacbon vòng trong vòng heteroxycycl có thể tùy ý được thế bằng nhóm -CO- và heteroxycloalkyl được ngưng tụ một cách tùy ý vào phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh như được xác định ở trên. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroxycycl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, morpholino, piperazino, tetrahydro-pyranyl, thiomorpholino và tương tự. Khi vòng heteroxycycl chưa no, nó có thể chứa một hoặc hai liên kết đôi vòng với điều kiện là vòng không thơm. Khi nhóm heteroxycycl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, nó cũng được đề cập đến ở đây là heteroxycloamino và phân nhóm của nhóm heteroxycycl. Trừ khi có quy định khác, vòng heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino và dialkylamino.

“Heteroxycloalkylalkyl” có nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-R$, trong đó R là vòng heteroxycloalkyl như được xác định ở trên, ví dụ, tetrahydrofuranylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinyletyl và tương tự.

“Heteroxycloamino” có nghĩa là nhóm một vòng hóa trị một no hoặc chưa no có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc hai nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc $S(O)_n$, trong đó n là số nguyên từ 0 đến 2, các nguyên tử vòng còn lại là C với điều kiện là ít nhất một nguyên tử vòng là N trừ khi có qui định khác. Ngoài ra, một hoặc hai nguyên tử cacbon vòng trong vòng heteroxycloamino có thể tùy ý được thế bằng nhóm $-CO-$. Heteroxycloamino được ngưng tụ một cách tùy ý vào phenyl hoặc heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh như được xác định ở trên. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroxycyclyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, morpholino, piperazino, thiomorpholino và tương tự. Trừ khi có quy định khác, vòng heteroxycloamino có thể tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halo, hydroxyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hoặc aminoalkyl, mỗi nhóm như được định nghĩa ở đây.

“Heteroaryl” có nghĩa là gốc thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trừ khi có quy định khác, trong đó một hoặc nhiều, (theo một phương án, một, hai, hoặc ba), nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử vòng còn lại là cacbon. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyrolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, indolyl, isoindolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinoliny, isoquinoliny, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl, tetrazolyl và tương tự. Như được định nghĩa ở đây, các thuật ngữ “heteroaryl” và “aryl” loại trừ lẫn nhau. Khi vòng heteroaryl chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, nó cũng được đề cập đến ở đây là heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh.

“Heteroaralkyl” có nghĩa là gốc $-(\text{alkylen})-R$, trong đó R là heteroaryl như được xác định ở trên, ví dụ, pyridinylmetyl và tương tự. Khi vòng heteroaryl trong heteroaralkyl chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, nó cũng được đề cập đến ở đây là heteroaralkyl 5 hoặc 6 cạnh.

“Bệnh nhân” có nghĩa là động vật có vú, tốt hơn là người.

Sáng chế cũng bao gồm dẫn xuất được bảo vệ của các hợp chất theo sáng chế này (I). Ví dụ, khi các hợp chất theo sáng chế này chứa các nhóm như hydroxy, carboxy, thiol hoặc nhóm bất kỳ chứa (các) nguyên tử nitơ, các nhóm này có thể được bảo vệ với các nhóm bảo vệ thích hợp. Danh sách tổng hợp của các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy trong T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999), tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Dẫn xuất được bảo vệ của các hợp chất theo sáng chế này có thể được điều chế bằng phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực này.

Sáng chế cũng bao gồm dạng đa hình và dạng đơteri hóa của các hợp chất theo sáng chế này hoặc muối được dụng của nó.

“Muối được dụng” của hợp chất có nghĩa là muối là được dụng và có được tính mong muốn của hợp chất gốc. Muối này bao gồm:

muối cộng axit, được tạo thành với axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit vô cơ tương tự; hoặc được tạo thành với axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit glucoheptonic, 4,4'-metylenbis-(axit 3-hydroxy-2-en-1-carboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit gluconic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic và axit hữu cơ tương tự; hoặc

muối được tạo thành khi proton có tính axit có mặt trong hợp chất gốc hoặc được thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ, chẳng hạn như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, *N*-metylglucamin và bazơ tương tự. Cần phải hiểu là muối được dụng không độc. Thông tin thêm về muối được dụng thích hợp có thể được tìm

thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tâm bất đối xứng. Hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử được thể bất đối xứng có thể được tách thành dạng có hoạt tính quang học hoặc raxemic. Đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này cách điều chế dạng có hoạt tính quang học, chẳng hạn như bằng cách phân giải nguyên liệu. Tất cả chất bất đối xứng, chất đồng phân không đối quang, tất cả hỗn hợp của dạng bất đối xứng hoặc đồng phân không đối quang và dạng raxemic trong phạm vi sáng chế, trừ khi hóa học lập thể hoặc dạng đồng phân được quy định cụ thể. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng khi hợp chất được ký hiệu là chất đồng phân lập thể (R) hoặc (S), nó có thể bao gồm chất đồng phân lập thể (S) hoặc (R) tương ứng là tạp chất, tốt hơn là chất đồng phân đối ảnh không mong muốn có mặt trong khoảng ít hơn 10%, tốt hơn là 5% theo khối lượng. Khoảng có nghĩa là + hoặc - 10% của giá trị ban đầu.

Các hợp chất nhất định của sáng chế này có thể tồn tại như chất hỗn biến và/hoặc chất đồng phân hình học. Tất cả chất hỗn biến và các chất đồng phân cis và trans có thể có, là dạng riêng lẻ và hỗn hợp của chúng trong phạm vi sáng chế. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ alkyl bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể có của nhóm alkyl được nói đến dù chỉ một vài ví dụ được nêu. Tương tự khi các nhóm dạng vòng như aryl, heteroaryl, heterocyclyl được thể, chúng bao gồm tất cả chất đồng phân vị trí dù chỉ một vài ví dụ được nêu. Hơn nữa, tất cả hydrat của hợp chất theo sáng chế trong phạm vi sáng chế.

“Oxo” hoặc “cacbonyl” có nghĩa là nhóm $=\text{(O)}$.

“Alkyl tùy ý được thể” có nghĩa là alkyl như được xác định ở trên mà tùy ý được thể bằng một, hai, hoặc ba phần tử thể độc lập được chọn từ, ví dụ, alkyl, hydroxyl, xycloalkyl, heterocycloalkyl, carboxy, alkoxycacbonyl, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, haloalkyl, haloalkoxy và xyano.

“Aryl tùy ý được thể” có nghĩa là aryl như được xác định ở trên mà tùy ý được thể bằng một, hai, hoặc ba phần tử thể độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyl,

xycloalkyl, carboxy, alkoxyacetyl, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, haloalkyl, haloalkoxy và xyano.

“Aryloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R, trong đó R là aryl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, benzyloxy, metoxybenzyloxy, halobenzyloxy, 2-phenetyloxy và tương tự.

“Aralkyl tùy ý được thế” có nghĩa là -alkylen-R, trong đó R là aryl tùy ý được thế, mỗi aryl tùy ý được thế như được xác định ở trên. “Aralkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R, trong đó R là aryl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, benzyloxy, metoxybenzyloxy, halobenzyloxy, 2-phenetyloxy và tương tự.

“Heteroaryl tùy ý được thế” có nghĩa là heteroaryl như được xác định ở trên mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, hydroxyl, xycloalkyl, carboxy, alkoxyacetyl, hydroxy, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino và xyano.

“Heteroaryloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-R, trong đó R là heteroaryl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, pyridinyloxy, furanyloxy, thienyloxy và tương tự.

“Heteroaralkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R, trong đó R là heteroaryl tùy ý được thế như được xác định ở trên.

“Heteroxycloalkyl tùy ý được thế” có nghĩa là heteroxycloalkyl như được xác định ở trên tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, hydroxyl, xycloalkyl, carboxy, alkoxyacetyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy và xyano.

“Heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -alkylen-R, trong đó R là heteroxycloalkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, piperidinylmetyl, pyrrolidinyletyl, piperazin-1-yletyl và tương tự.

“Heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-R, trong đó R là heteroxycloalkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, piperidinyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuranyloxy và tương tự.

“Heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R, trong đó R là heteroxycloalkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên, ví dụ, piperidinylmetyloxy, pyrrolidinyletyloxy, piperazin-1-yletyloxy và tương tự.

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc hoàn cảnh được mô tả sau đó có thể nhưng không cần xảy ra và phần mô tả bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc hoàn cảnh xảy ra và trường hợp mà nó không xảy ra. Ví dụ, “nhóm heteroxycyl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl” có nghĩa là alkyl có thể nhưng không cần có mặt và phần mô tả bao gồm tình huống trong đó nhóm heteroxycyl được thế bằng nhóm alkyl và tình huống trong đó nhóm heteroxycyl không được thế bằng alkyl.

“Chất mang hoặc tá dược được dụng” có nghĩa là chất mang hoặc tá dược mà hữu ích trong việc bào chế dược phẩm thường an toàn, không độc và không có hại về mặt sinh học cũng như không mong muốn về mặt khác, và bao gồm chất mang hoặc tá dược là chấp nhận được đối với việc sử dụng cho thú y cũng như sử dụng làm thuốc cho người. “Chất mang/tá dược được dụng” như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và nhiều hơn một tá dược như vậy.

“Sulfonylamino” có nghĩa là gốc -NRSO₂R', trong đó R là hydro hoặc alkyl và R' là alkyl, aryl tùy ý được thế, aralkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế, mỗi phần tử thế như được xác định ở trên.

“Đang điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh bao gồm:

(1) ngăn ngừa bệnh, tức là khiến cho triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển ở động vật có vú mà có thể đã tiếp xúc hoặc có khả năng dễ mắc bệnh nhưng vẫn chưa bị hoặc có biểu hiện triệu chứng của bệnh;

(2) ức chế bệnh, tức là ngăn cản hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của nó; hoặc

(3) làm giảm bệnh, tức là gây ra sự thoái triển của bệnh hoặc triệu chứng lâm sàng của nó.

“Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế và/hoặc muối dược dụng của nó mà khi được dùng cho bệnh nhân để điều trị bệnh là đủ để điều trị bệnh hiệu quả. “Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” sẽ thay đổi phụ

thuộc vào hợp chất, bệnh và độ nghiêm trọng của nó và tuổi, trọng lượng, v.v., của động vật có vú được điều trị.

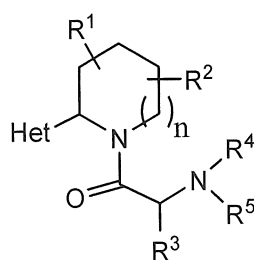
Các phương án thực hiện:

Phương án 1:

Theo phương án 1, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế ở trên.

Phương án 2:

Theo phương án 2, hợp chất có công thức (I) có cấu trúc (IA):

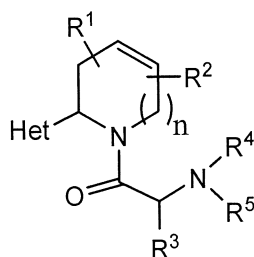


(IA)

trong đó Het, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và n như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án 3:

Theo phương án 3, hợp chất có công thức (I) có cấu trúc (IB):



(IB)

trong đó Het, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và n như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án 4:

Theo phương án 4, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2 và 3 là hợp chất, trong đó n là 1, 2, hoặc 3.

Phương án 5:

Theo phương án 5, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3 và 4 là hợp chất, trong đó n là 1.

Phương án 6:

Theo phương án 6, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2 và 3 là hợp chất, trong đó n là 0 hoặc 2. Theo một phương án phụ của phương án 6, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2 và 3 là hợp chất, trong đó n là 0. Theo phương án phụ thứ hai của phương án 6, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2 và 3 là hợp chất, trong đó n là 2.

Phương án 7:

Theo phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 và các phương án phụ được bao gồm trong đó, là hợp chất, trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl và R^5 là $-C(O)R^6$, trong đó R^6 là alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h và/hoặc R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aryloxy tùy ý được thế, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroaralkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino và sulfonylamino. Theo một phương án phụ của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 là hợp chất, trong đó R^6 là aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, hoặc indazolyl) tùy ý được thế bằng R^g , R^h và/hoặc R^i như được xác định ở trên (ở trên như được sử dụng ở đây có nghĩa là theo phương án 7). Theo phương án phụ thứ hai của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 là hợp chất, trong đó R^6 là aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h và/hoặc R^i như được xác định ở trên. Theo phương án phụ thứ ba của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 là hợp chất, trong đó R^6 là phenyl tùy ý được thế bằng R^g ,

R^h và/hoặc R^i như được xác định ở trên. Theo phương án phụ thứ tư của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 là hợp chất, trong đó R^6 là heteroaryl (ví dụ, thienyl, furanyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, hoặc indazolyl), tùy ý được thế bằng R^g , R^h và/hoặc R^i như được xác định ở trên. Theo phương án phụ thứ năm của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 và hợp chất trong phương án phụ từ một đến bốn trong phương án 7 là hợp chất, trong đó R^g là alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, hoặc xyano và R^h và R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino và sulfonylamino. Theo phương án phụ thứ sáu của phương án 7, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 và hợp chất trong các phương án phụ thứ nhất đến thứ năm trong phương án 7, là hợp chất, trong đó R^g , R^h và/hoặc R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, amino, axylamino, tốt hơn là, metyl, etyl, metoxy, etoxy, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hydroxy, axetylamin, butanoylamin và pentanoylamin.

Phương án 8:

Theo phương án 8, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 và các phương án phụ được bao gồm trong đó là hợp chất, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloamino có từ 5 đến 7 cạnh. Theo một phương án phụ của phương án 8, vòng heteroxycloamino là pyrrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, morpholino, piperazino, thiomorpholino, isoindolinyl, hoặc 1,3-dioxoisoindolin-2-yl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl và aminoalkyl.

Phương án 9:

Theo phương án 9, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 và các phương án phụ được bao gồm trong đó là hợp chất, trong đó R^1 và R^2 là hydro hoặc methyl độc lập, tốt hơn là hydro.

Phương án 10:

Theo phương án 10, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9 và các phương án phụ được bao gồm trong đó là hợp chất, trong đó khi cả R^1 và R^2 là alkyl, chúng không gắn với cùng vòng cacbon.

Phương án 11:

Theo phương án 11, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10 và các phương án phụ được bao gồm trong đó, là hợp chất, trong đó Het là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazolyl, hoặc indolyl, mỗi vòng tùy ý được thế bằng R^a , R^b và/hoặc R^c độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy và alkoxycarbonyl; tốt hơn là R^a , R^b và/hoặc R^c độc lập được chọn từ methyl, ethyl, metoxy, etoxy, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano, amino, methylamino và dimethylamino. Theo một phương án phụ, Het là pyridin-2-yl.

Phương án 12:

Theo phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 và các phương án phụ được bao gồm trong đó, là hợp chất, trong đó R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, aminoalkyl, axylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc trong aralkyl và heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e và/hoặc R^f độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, hoặc dialkylamino. Theo một phương án phụ của phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 là hợp chất, trong đó R^3 hydro hoặc alkyl, tốt hơn là methyl, ethyl, propyl, isopropyl, sec-propyl, n-, sec, iso, hoặc tert-butyl.

Theo phương án phụ thứ hai của phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 là hợp chất, trong đó R^3 là aralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e và/hoặc R^f như được xác định ở trên, tốt hơn là R^3 là benzyl hoặc phenetyl, tốt hơn nữa là benzyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e và R^f như được xác định ở trên, thậm chí tốt hơn nữa là benzyl.

Theo phương án phụ thứ ba của phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 là hợp chất, trong đó R^3 là xycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e và/hoặc R^f như được xác định ở trên, tốt hơn là xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, hoặc xyclohexylmetyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e và R^f như được xác định ở trên.

Theo phương án phụ thứ tư của phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 là hợp chất, trong đó R^3 là heteroaralkyl (ví dụ, thienylmetyl, furanylmetyl, pyridinylmetyl, quinolinylmetyl, isoquinolinylmetyl, indolylmetyl, hoặc indazolylmetyl) tùy ý được thế bằng R^d , R^e và/hoặc R^f như được xác định ở trên.

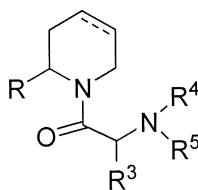
Theo phương án phụ thứ năm của phương án 12, hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11, là hợp chất, trong đó R^3 là hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, hoặc aminoalkyl, tốt hơn là hydroxymetyl, hydroxyetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, aminometyl, hoặc aminobutyl.

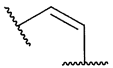
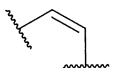
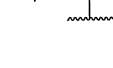
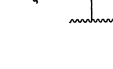
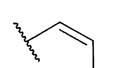
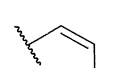
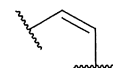
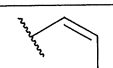
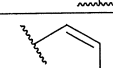
Theo một phương án, hóa học lập thể ở cacbon mà R^3 được gắn vào là (S).

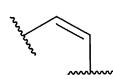
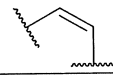
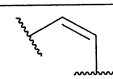
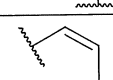
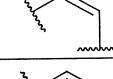
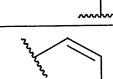
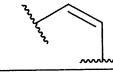
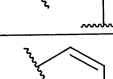
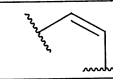
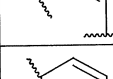
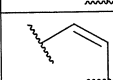
Theo một phương án khác, hóa học lập thể ở cacbon mà R^3 được gắn là (R).

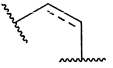
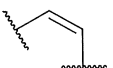
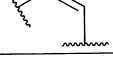
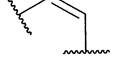
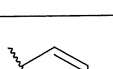
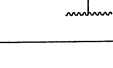
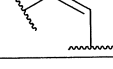
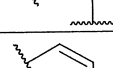
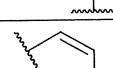
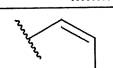
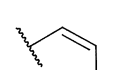
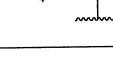
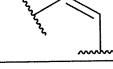
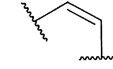
Hợp chất đại diện có công thức (I), trong đó R^1 và R^2 là H, n là 1 và các nhóm khác như được chỉ ra ở Bảng 1 dưới đây là:

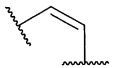
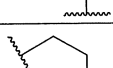
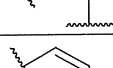
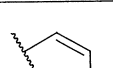
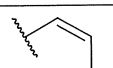
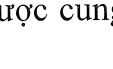
Bảng 1



Hợp chất số	R	R ³	R ⁴	R ⁵ = -COR ⁶ , trong đó R ⁶ là:		NR ⁴ R ⁵
1	pyridin-3-yl	S-metyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
2	S-pyridin-3-yl	S-metyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
3	S-pyridin-3-yl	S-isopropyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
4	R-pyridin-3-yl	S-isopropyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
5	hỗn hợp của S-pyridin-3-yl và R-pyridin-3-yl	S-etyl và R-etyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
6	hỗn hợp của S-pyridin-3-yl và R-pyridin-3-yl	R-etyl và S-etyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
7	pyridin-3-yl	benzyl				1,3-dioxoisindolin-2-yl
8	pyridin-3-yl	hydro				1,3-dioxoisindolin-2-yl
9	pyridin-3-yl	S-metyl	H	3-nitrophenyl		
10	pyridin-3-yl	S-metyl	H	3-metoxypheyl		
11	pyridin-3-yl	S-metyl	H	3,4-dietoxypheyl		
12	pyridin-3-yl	S-metyl	H	3,4-dimetoxypheyl		
13	pyridin-3-yl	S-metyl	H	4-nitrophenyl		
14	pyridin-3-yl	S-metyl	H	4-clorophenyl		
15	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-nitrophenyl		
16	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-metoxypheyl		

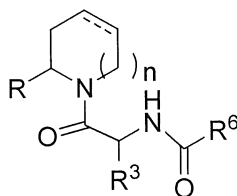
Hợp chất số	R	R ³	R ⁴	R ⁵ = -COR ⁶ , trong đó R ⁶ là:		NR ⁴ R ⁵
17	pyridin-3-yl	R-metyl				1,3- dioxoisindolin- 2-yl
18	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-clorophenyl		
19	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-flophenyl		
20	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-etoxypheyl		
21	pyridin-3-yl	benzyl	H	3,4-dimetoxypheyl		
23	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-triflometylphenyl		
24	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-flo-5- metoxypheyl		
25	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	3-metoxypheyl		
26	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	3-etox-4- metoxypheyl		
27	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	2-clo-5- metoxypheyl		
28	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	3,5-dimetoxypheyl		
29	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	5-metox-2-metyl- phenyl		
30	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	4-clo-2- metoxypheyl		
31	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	4-flo-3- metoxypheyl		
32	pyridin-3-yl	R-benzyl	H	2-metoxypheyl		
33	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-etoxypheyl		
34	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	4-flo-3- metoxypheyl		
35	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-metoxypheyl		
36	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-pentanoylamino- phenyl		
37	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-butanoylamino- phenyl		
38	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-aminophenyl		
39	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-axetylaminophenyl		

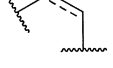
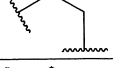
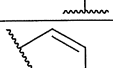
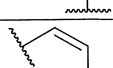
Hợp chất số	R	R ³	R ⁴	R ⁵ = -COR ⁶ , trong đó R ⁶ là:		NR ⁴ R ⁵
40	quinolin-3-yl	benzyl	H	3-butyramidophenyl		
41	pyridin-3-yl	benzyl	H	3-biotinylaminophenyl		
42	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(metylbutanoyl-amino)-phenyl		
43	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(2,2-dimetylpropanoyl-amino)-phenyl		
44	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(xyclopropanylmetanoylamino)-phenyl		
45	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(xyclobutanylmetanoylamino)-phenyl		
46	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(xyclopentanylmetanoylamino)-phenyl		
47	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	2-(butanoylamino)-phenyl		
48	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	4-(butanoylamino)-phenyl		
49	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	quinolin-2-yl		
50	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	pyrazin-2-yl		
51	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	pyridin-3-yl		
52	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	furan-2-yl		
53	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(2-aminoaxetamido)-phenyl		
54	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(3-aminopropanoylamin o)-phenyl		
55	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(4-aminobutanoylamino)-phenyl		
56	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	pyrol-2-yl		
57	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	(S)-3-(2-metylbutanoylamino)-phenyl		
58	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	(R)-3-(2-metylbutanoylamino)-phenyl		

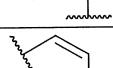
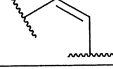
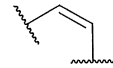
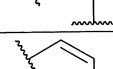
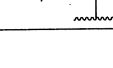
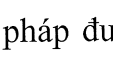
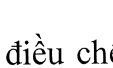
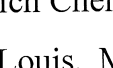
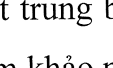
Hợp chất số	R	R ³	R ⁴	R ⁵ = -COR ⁶ , trong đó R ⁶ là:		NR ⁴ R ⁵
59	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(N-methylbutanoylamino)-phenyl		
60	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(butylamino)-phenyl		
61	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	N-butyl-1H-pyrol-2-yl		
63	pyridin-3-yl	S-benzyl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		
64	pyridin-3-yl	S-naphth-1-yl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		
65	pyridin-3-yl	S-naphth-2-yl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		
66	pyridin-3-yl	S-xyclohexyl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		
67	2-clo-quinolin-3-yl	benzyl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		
68	quinolin-3-yl	metyl	H	3-(butanoylamino)-phenyl		

Hợp chất được đề xuất bổ sung có công thức (I) được cung cấp trong Bảng 2 dưới đây:

Bảng 2



Hợp chất số	R	R ³	R ⁶ (R ⁵ = COR ⁶)		N
101	pyridin-3-yl	benzyl	3-butanoylamino-phenyl		0
102	pyridin-3-yl	benzyl	3-butanoylamino-phenyl		2
103	pyridin-3-yl	4-metoxybenzyl	3-butanoylamino-phenyl		1
104	pyridin-3-yl	3,4-dimetoxybenzyl	3-butanoylamino-phenyl		1
105	pyridin-3-yl	benzyl	tetrahydroquinolin-7-yl		1
106	pyridin-3-yl	benzyl	indol-6-yl		1

Hợp chất số	R	R ³	R ⁶ (R ⁵ = COR ⁶)		N
107	pyridin-3-yl	benzyl	3-propylsulfonaminophenyl		1
108	pyridin-3-yl	benzyl	3-isopropoxyphenyl		1
109	pyridin-3-yl	benzyl	3-cyclopentyloxyphenyl		1
110	pyridin-3-yl	benzyl	3-(2-acetylamino-etyloxy)phenyl		1
111	pyridin-3-yl	benzyl	3-(2-dimethylamino-etyloxy)phenyl		1
112	pyridin-3-yl	benzyl	3-(2-pyrrolidin-1-yletyloxy)phenyl		1
113	pyridin-3-yl	benzyl	3-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl		1
114	pyridin-3-yl	benzyl	3-[2-(1-methylpiperazin-4-yl)etyloxy]phenyl		1
115	pyridin-3-yl	benzyl	3-(2-morpholin-4-yletyloxy)phenyl		1
116	pyridin-3-yl	benzyl	pyridin-3-yl		1
117	pyridin-3-yl	benzyl	2-aminothiadiazol-5-yl		1
118	pyridin-3-yl	benzyl	thien-2-yl		1
119	pyridin-3-yl	benzyl	5-clothien-5-yl		1
120	pyridin-3-yl	benzyl	3-(2-methylamino-etyloxy)phenyl		1

Sơ đồ tổng hợp chung

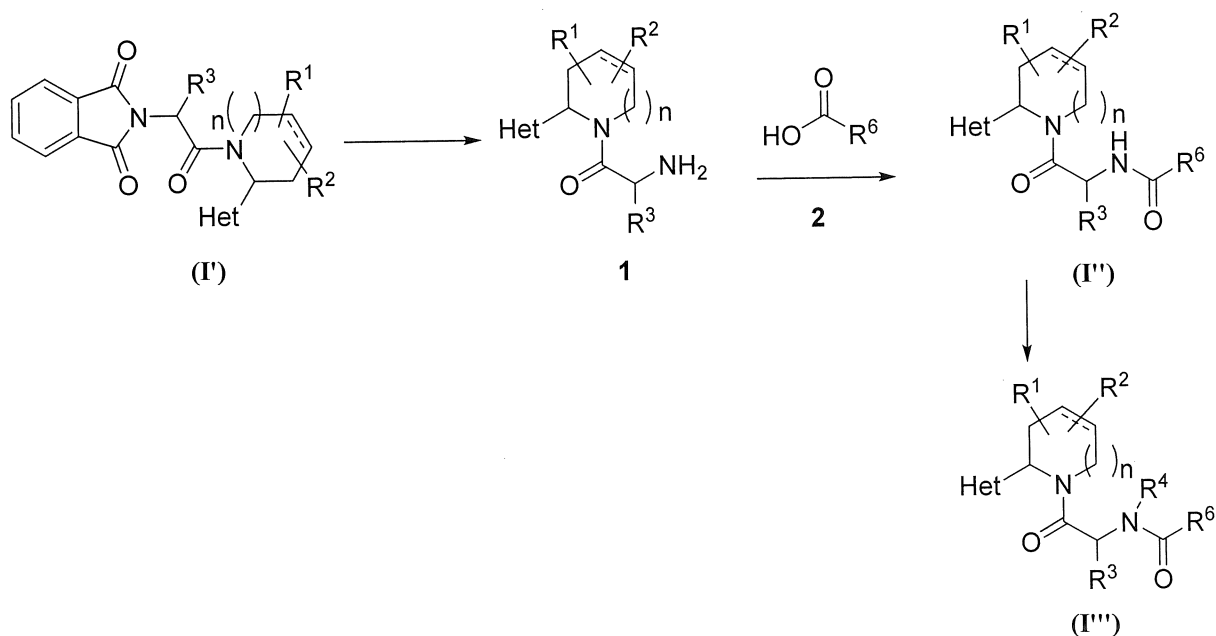
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong sơ đồ phản ứng được thể hiện dưới đây.

Nguyên liệu và thuốc thử ban đầu được sử dụng trong việc điều chế các hợp chất này hoặc là sẵn có từ các nhà cung cấp trên thị trường như Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), hoặc Sigma (St. Louis, Mo.) hoặc được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình nêu ra trong các tài liệu tham khảo như Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Tập 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Tập 1-5 và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Tập 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) và

Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Các sơ đồ này chỉ để minh họa một số phương pháp theo đó các hợp chất theo sáng chế này có thể được tổng hợp và có nhiều biến đổi đối với các sơ đồ này có thể được tạo ra và sẽ được gợi ý đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đọc bản mô tả này. Nguyên liệu ban đầu và các sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối cùng của phản ứng có thể được tách và được tinh chế nếu mong muốn bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký và kỹ thuật tương tự. Nguyên liệu này có thể được đặc trưng bởi cách sử dụng phương pháp thông thường, bao gồm hằng số vật lý và dữ liệu phổ. Trừ khi được quy định ngược lại, phản ứng được mô tả ở đây xảy ra ở áp suất khí quyển trên phạm vi nhiệt độ khoảng từ -78°C đến khoảng 150°C , chẳng hạn như từ khoảng 0°C đến khoảng 125°C và còn chẳng hạn như ở khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc xung quanh), ví dụ, khoảng 20°C .

Các hợp chất có công thức (IA) và (IB), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , Het như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, R^4 là hydro hoặc alkyl và R^5 là $-\text{COR}^6$, trong đó R^6 như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được điều chế như được mô tả ở Sơ đồ 1 dưới đây.

Sơ đồ 1



Việc xử lý hợp chất (I'), trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ tạo ra vòng phtalimido, được điều chế như được mô tả ở Sơ đồ 2 dưới đây, với dung dịch nước

hydrazin tạo ra hợp chất amino có công thức 1. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi rượu, chẳng hạn như rượu metanol, etanol hoặc isopropyl và rượu tương tự.

Tạo cặp hợp chất có công thức 1 với axit có công thức 2, trong đó R^6 như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế có mặt chất tạo cặp như HOBt, EDC và chất tương tự và bazơ không ái nhân như triethylamin, diisopropylamin, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ và bazơ tương tự, trong dung môi hữu cơ như diclometan, clorofom và dung môi tương tự, ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất (I').

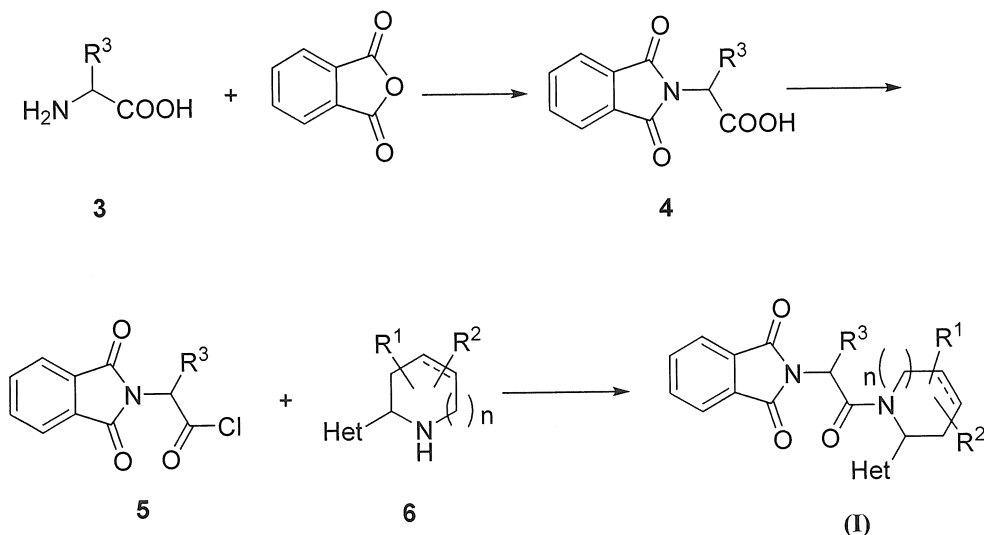
Thay vào đó, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức 1 với axetyl có công thức $R^6\text{CO(LG)}$, trong đó LG là halo, tốt hơn là clo, trong điều kiện phản ứng axyl hóa.

Hợp chất có công thức 2 có bán trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật từ nguyên liệu ban đầu dễ dàng sẵn có. Ví dụ, axit benzoic, axit o-, m-, và p-nitrobenzoic, axit phenylaxetic, axit triflobenzoic, axit picolinic, axit nicotinic, axit metoxybenzoic, axit flobenzoic, axit clobenzoic, axit hydroxybenzoic, axit 3-flo-5-metoxybenzoic, axit 3-aminobenzoic, axit axetic, axit propionic, axit xyclopropanecarboxylic, axit xyclopentancarboxylic có bán trên thị trường. Hợp chất có công thức 2 cũng có thể được điều chế từ hợp chất có bán trên thị trường. Ví dụ, hợp chất có công thức 2, trong đó R^6 là aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl được thế bằng hydroxy có thể được phản ứng với aralkyl halogenua tùy ý được thế, heteroxycloalkyl halogenua tùy ý được thế và heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế halogenua dưới điều kiện phản ứng alkyl hóa để thu được hợp chất tương ứng có công thức 2, trong đó R^6 được thế bằng aralkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế tương ứng. Tương tự, hợp chất có công thức 2, trong đó R^6 được thế bằng nhóm amino có thể được phản ứng với axit halogenua hoặc sulfonyl halogenua dưới điều kiện phản ứng axyl hóa và sulfonat hóa để tạo ra hợp chất tương ứng có công thức 2, trong đó R^6 được thế bằng các nhóm axylamino hoặc sulfonylamino tương ứng.

Thay vào đó sự biến đổi ở trên cũng có thể được thực hiện trong hợp chất có công thức (I'') hoặc (I'''), trong đó R^6 là aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl được thế bằng nhóm hydroxy hoặc amino.

Các hợp chất có công thức (IA) và (IB), trong đó đường nét đứt, R^1 , R^2 , R^3 , Het như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng phthalimido có thể được điều chế như được mô tả ở Sơ đồ 2 dưới đây.

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức 4, trong đó R^3 như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế, có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức 3 với anhydrit phtalic trong điều kiện bazơ (xem J. C. Sheehan, D. W. Chapman và R. W. Roth, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3822 (1952)) hoặc điều kiện axit (xem R. Mahboub, *int. J. Chem. Sci.*, 7(1), 2009, 28-36) ở nhiệt độ cao. Khi điều kiện phản ứng bazơ được sử dụng, phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như Et_3N , iPr_2Net và tương tự trong dung môi hữu cơ thơm như benzen, toluen và dung môi tương tự. Hợp chất có công thức 3 có bán trên thị trường hoặc dễ dàng được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

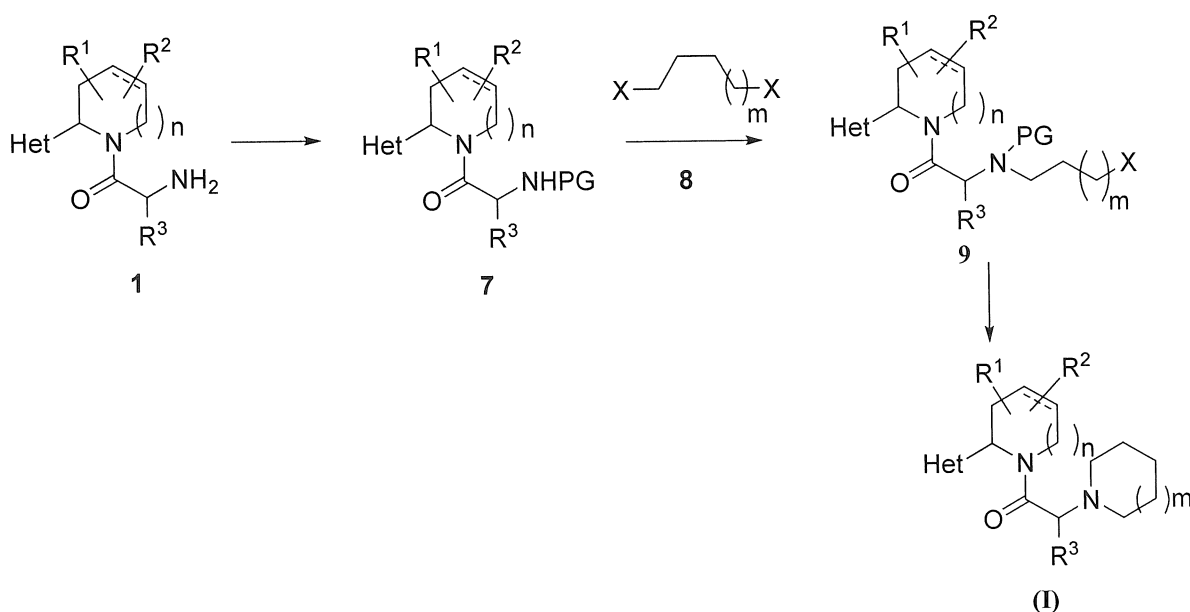
Hợp chất (I) có thể được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch hợp chất có công thức 6 với axit clorua có công thức 5 trong điều kiện phản ứng axyl hóa. Dung môi thích hợp bao gồm dung môi hữu cơ thơm hoặc được halogen hóa như benzen, toluen hoặc DCM trong các dạng khan của chúng.

Hợp chất có công thức 5 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức 4 với chất clo hóa chẳng hạn như SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, hoặc PCl_5 dưới điều kiện được biết rõ trong lĩnh vực này. Hợp chất có công thức 6, chẳng hạn như (*R*)-2-

(piperidin-2-yl)pyridin và S-2-(piperidin-2-yl)pyridin, có bán trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế bằng phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (IA) và (IB), trong đó đường nét đứt, R^1 , R^2 , R^3 , Het như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrrolidinyl, piperidinyl, hoặc homopiperidinyl có thể được điều chế như được mô tả ở Sơ đồ 3 dưới đây.

Sơ đồ 3



Sự bảo vệ của nhóm amino trong hợp chất có công thức 1 với nhóm bảo vệ amino thích hợp như Boc, benzyl, hoặc N, sau đó xử lý hợp chất tạo thành có công thức 7 với hợp chất có công thức 8, trong đó mỗi X là nhóm rời chuyển như halo (như clo hoặc brom), tosylat, hoặc mesylat và m là 0 đến 2, tạo ra hợp chất có công thức 9. Phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của NaH trong THF. Loại bỏ nhóm bảo vệ amino, sau đó tạo vòng amin tạo thành có mặt bazơ như kali hydroxit, natri hydroxit, hoặc bazơ tương tự trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan tạo ra hợp chất có công thức (I).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng bằng cách tiến hành như được mô tả ở trên nhưng thế hợp chất 8 bằng các nguyên liệu ban đầu khác, chẳng hạn như bis(2-cloroetyl)amin, oxybis(etan-2,1-diyl) bis(4-methylbenzensulfonat), (Z)-1,4-diclobut-2-en, axit 2-(bromometyl)benzoic, axit 2-(2-bromoetyl)benzoic, axit 2-(bromometyl)-5-metoxybenzoic và axit 2-(bromometyl)-4-

flobenzoic, hợp chất có công thức (I), trong đó NR^4R^5 tạo ra các vòng heteroxycloamino khác có thể được tổng hợp.

Cách dùng và dược phẩm

Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế này sẽ được dùng ở lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bằng phương thức sử dụng bất kỳ được chấp nhận của chất để đáp ứng các công dụng tương tự. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của các hợp chất theo sáng chế này có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 500 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể bệnh nhân mỗi ngày, mà có thể được dùng ở một liều hoặc nhiều liều. Mức liều lượng thích hợp có thể từ khoảng 0,1 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày; hoặc khoảng 0,5 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Mức liều lượng thích hợp có thể là khoảng 0,01 đến khoảng 250 mg/kg mỗi ngày, khoảng 0,05 đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày, hoặc khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Trong phạm vi này, liều lượng có thể là khoảng 0,05 đến khoảng 0,5, khoảng 0,5 đến khoảng 5 hoặc khoảng 5 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Đối với việc dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được đề xuất ở dạng viên nén chứa khoảng 1,0 đến khoảng 1000 miligam của thành phần hoạt tính, cụ thể là khoảng 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 và 1000 miligam của thành phần hoạt tính. Lượng thực tế của các hợp chất theo sáng chế này, tức là thành phần hoạt tính, sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, tuổi và sức khỏe tương đối của bệnh nhân, hiệu lực của hợp chất được sử dụng, đường dùng và dạng dùng và các yếu tố khác.

Nhìn chung, các hợp chất theo sáng chế này sẽ được dùng làm dược phẩm bằng một đường dùng bất kỳ trong số các đường dùng sau: dùng qua đường miệng, toàn thân (ví dụ, qua da, trong mũi hoặc bằng thuốc đạn), hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da). Cách dùng được ưu tiên là sử dụng bằng đường miệng theo chế độ liều hằng ngày thuận tiện, mà có thể được điều chỉnh theo mức độ bệnh. Dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang, bán rắn, bột, dạng bào chế giải phóng duy trì, dung dịch, huyền phù, cồn ngọt, khí dung hoặc các dược phẩm thích hợp khác bất kỳ.

Việc lựa chọn dạng bào chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như đường dùng thuốc (ví dụ, đối với việc dùng qua đường miệng, dạng bào chế ở dạng viên nén,

viên tròn hoặc viên nang, bao gồm dạng được bao tan trong ruột hoặc viên nén, viên tròn hoặc viên nang giải phóng chậm được ưu tiên hơn) và tính sinh khả dụng của dược chất. Gần đây, dược phẩm đã được phát triển, đặc biệt là đối với thuốc thể hiện tính sinh khả dụng kém dựa trên nguyên tắc tính sinh khả dụng có thể tăng bằng cách làm tăng diện tích bề mặt, tức là làm giảm kích cỡ hạt. Ví dụ, patent Mỹ số 4,107,288 mô tả dược phẩm có kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10 đến 1.000 nm, trong đó vật liệu có hoạt tính được hỗ trợ trên ma trận liên kết ngang của đại phân tử. Patent Mỹ số 5,145,684 mô tả việc sản xuất dược phẩm, trong đó dược chất được nghiền thành hạt nano (kích cỡ hạt trung bình là 400 nm) có mặt chất biến đổi bề mặt và sau đó được phân tán trong môi trường lỏng để thu được dược phẩm mà thể hiện tính sinh khả dụng cao đáng kể.

Nhìn chung, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một tá dược được dụng. Tá dược chấp nhận được là không độc, dùng hỗ trợ và không có tác động bất lợi đến lợi ích điều trị của các hợp chất theo sáng chế này. Các tá dược này có thể là bất kỳ chất rắn, lỏng, bán rắn hoặc, trong trường hợp dược phẩm dạng khí dung, tá dược dạng khí thường có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tá dược rắn bao gồm tinh bột, xenluloza, bột talc, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mì, đá phấn, gel silica, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, natri clorua, sữa tách kem khô và tương tự. Tá dược lỏng và bán rắn có thể được chọn từ glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và nhiều loại dầu, bao gồm các loại dầu có nguồn gốc từ dầu hỏa, động vật, thực vật hoặc tổng hợp, ví dụ, dầu đậu phộng, dầu đậu tương, dầu khoáng, dầu vùng, v.v.. Dược ưu tiên là chất mang lỏng, cụ thể là đối với dung dịch có thể tiêm được, bao gồm nước, nước muối, dextroza dạng nước và glycol.

Khí nén có thể được sử dụng để phân tán hợp chất theo sáng chế ở dạng khí dung. Khí trơ thích hợp đối với mục đích này là nitơ, cacbon dioxit, v.v..

Các tá dược thích hợp khác và dạng bào chế của chúng được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences, được biên tập bởi E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

Nồng độ của hợp chất trong dạng bào chế có thể thay đổi trong khoảng đầy đủ

được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thông thường, dạng bào chế sẽ chứa, trên cơ sở phần trăm khối lượng (% khối lượng), khoảng từ 0,01 đến 99,99% khối lượng hợp chất theo sáng chế dựa trên tổng lượng dạng bào chế, với chất cân bằng là một hoặc nhiều tá dược thích hợp. Ví dụ, hợp chất có mặt ở mức độ khoảng từ 1 đến 80 % khối lượng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà các hợp chất theo sáng chế này hoặc thuốc khác có thể có công dụng. (Các) thuốc khác này có thể được dùng bằng đường và ở lượng được sử dụng phổ biến cho chúng, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, được phẩm ở dạng liều đơn vị chứa thuốc khác và các hợp chất theo sáng chế này được ưu tiên hơn. Tuy nhiên, liệu pháp kết hợp có thể cũng bao gồm các liệu pháp, trong đó các hợp chất theo sáng chế này và một hoặc nhiều thuốc khác được dùng trong phác đồ đơn xen khác nhau. Cũng được đề xuất là khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, hợp chất theo sáng chế và thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng ở liều thấp hơn khi hợp chất được sử dụng đơn lẻ.

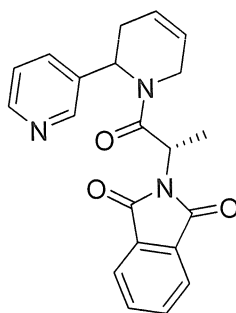
Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc điều chế sau đây của hợp chất có công thức (I) được cung cấp đủ để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ ràng hơn và thực hiện sáng chế. Chúng không nên được xem xét là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ là minh họa và đại diện của nó.

Ví dụ tổng hợp:

Ví dụ 1

Tổng hợp 2-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 1)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (1 L) được trang bị bình ngưng và thiết bị Dean-Stark được nạp với L-alanin (17,9 g, 0,2 mol), anhydrit phtalic (29,6 g, 0,2 mol), toluen (300 mL) và Et₃N (2,6 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 16 giờ cho đến khi không có thêm H₂O được tạo ra. H₂O (300 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh và các lớp được tách. Lớp hữu cơ còn được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp thô được kết tinh từ EtOAc /hexan (80 mL/200 mL) để tạo ra axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic (34,5 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

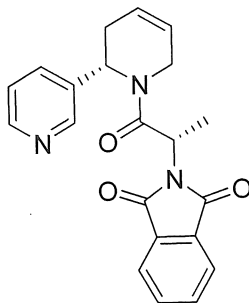
Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic (2,3 g, 10 mmol) trong hỗn hợp hexan/benzen (20 mL/20 mL) được bổ sung oxalyl clorua (1,7 mL, 20 mmol) theo cách nhỏ giọt, sau đó là DMF (0,01 mL). Sau 4 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua thu được dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua (~10 mmol) trong DCM khan (60 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (1,4 g, 9 mmol) và Et₃N (1,7 mL, 12 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (60 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (60 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl 2N, NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô và được cô đặc. Sắc ký cột nhanh với cột pha thường (hexan/EtOAc = 50/50) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,0 g, hiệu suất 31%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI, ion dương) m/z: 362,1 (M+1).

Ví dụ 2

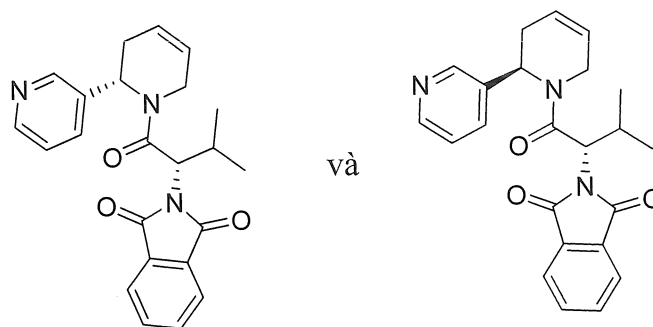
Tổng hợp 2-((S)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 2)



Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua (4,5 g, 20 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (3,0 g, 19 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc. 2-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion thô (4,7 g, hiệu suất 68%) thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt trong hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang: (A) 2-((S)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion; (B) 2-((S)-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion, mà được tách bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/H₂O đậm là pha động rửa giải. Việc gắn dựa trên thử nghiệm thủy phân: Chất đồng phân không đối quang A tạo ra S-anatabin và chất đồng phân không đối quang B tạo ra R-anatabin.

Ví dụ 3

Tổng hợp 2-((S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 3) và 2-((S)-3-metyl-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 4)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (1 L) được trang bị bình ngưng và thiết bị Dean-Stark được nạp với L-valin (23,4 g, 0,2 mol), anhydrit phthalic (29,6 g, 0,2 mol), toluen (300 mL) và Et₃N (2,6 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 16 giờ cho đến khi không có thêm H₂O được tạo ra. H₂O (300 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh và các lớp được tách. Lớp hữu cơ còn được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp thô được kết tinh từ EtOAc/hexan (80 mL/200 mL) để tạo ra axit (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-metylbutanoic (39,0 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-metylbutanoic (5,0 g, 20 mmol) trong hỗn hợp hexan/benzen (40 mL/40 mL) được bổ sung oxalyl clorua (3,5 mL, 40 mmol) theo cách nhỏ giọt, sau đó là DMF (0,02 mL). Sau 4 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. (S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-metylbutanoyl clorua thu được dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

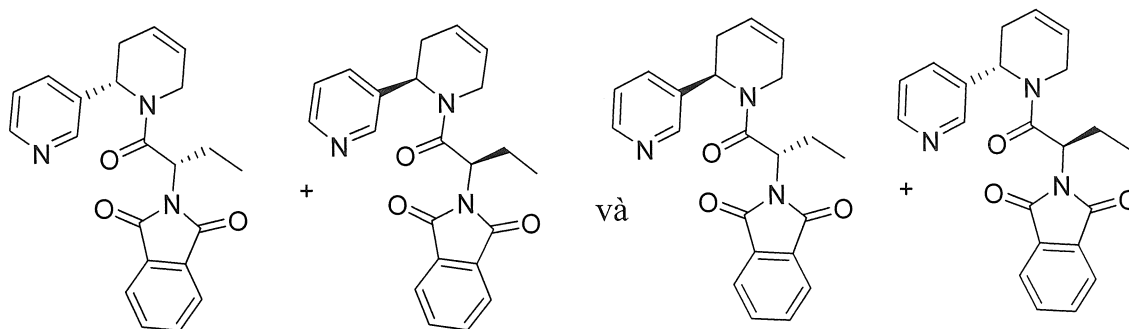
Bước 3

Dung dịch ((S)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-metylbutanoyl clorua (20 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (3,0 g, 19 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế với CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. (A): Đỉnh thứ nhất, 2-((S)-3-metyl-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,2 g, hiệu suất 15%) dưới

dạng bột màu trắng. MS (ESI, ion dương) m/z : 390,1 (M+1); (B): Đỉnh thứ hai, 2-((S)-3-metyl-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,0 g, hiệu suất 12%) dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI, ion dương) m/z : 390,1 (M+1).

Ví dụ 4

Tổng hợp hỗn hợp 2-((S)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion và 2-((R)-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 5) và hỗn hợp 2-((S)-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion và 2-((R)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 6)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (200 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với axit DL-2-aminobutanoic (3,5 g, 34 mmol), anhydrit phtalic (5,0 g, 33,8 mmol) và axit axetic dạng băng (75 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không để tạo ra axit 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic (7,3 g, hiệu suất 92%) dưới dạng dầu trong.

Bước 2

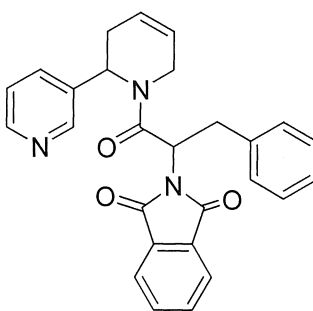
Dung dịch axit 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic (7,0 g, 29,3 mmol) trong hỗn hợp hexan/benzen (100 mL/100 mL) được bổ sung oxalyl clorua (5,1 mL, 58,6 mmol) theo cách nhỏ giọt, sau đó là DMF (0,02 mL). Sau 4 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl clorua thu được dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)butanoyl clorua (29 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (4,2 g, 27 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-(1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng thô (5,5 g, hiệu suất 54%). Chất đồng phân không đối quang racemic được tách bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. (A): Đỉnh thứ nhất, 2-((S)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion và 2-((R)-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI, ion dương) m/z: 376,1 (M+1); (B): Đỉnh thứ hai, 2-((S)-1-oxo-1-((R)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion và 2-((R)-1-oxo-1-((S)-6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-2-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng bột màu trắng. MS (ESI, ion dương) m/z: 376,1 (M+1).

Ví dụ 5

Tổng hợp 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 7)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (200 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với DL-phenylalanin (5,6 g, 34 mmol), anhydrit phthalic (5,0 g, 33,8 mmol), và axit axetic dạng băng (100 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cặn được kết tủa từ hỗn hợp

ethyl axetat và hexan để tạo ra axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (7,0 g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

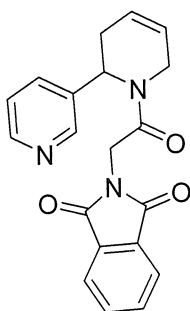
Dung dịch axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (5,0 g, 16,9 mmol) trong hỗn hợp hexan/benzen (100 mL/100 mL) được bổ sung oxalyl clorua (3,5 mL, 40,2 mmol) theo cách nhỏ giọt, sau đó là DMF (0,02 mL). Sau 4 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua thu được dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (16,9 mmol) trong benzen khan (100 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (2,4 g, 15,7 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (4,5 g, hiệu suất 65%) ở dạng bột màu trắng là hỗn hợp 2 chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 438,1 (M+1).

Ví dụ 6

Tổng hợp 2-(2-oxo-2-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dion (Hợp chất 8)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (200 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với glyxin (5,1 g, 68 mmol), anhydrit phtalic (10,0 g, 67,5 mmol), và axit axetic dạng băng (120 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cần được kết tủa từ hỗn hợp etyl axetat và hexan để tạo ra axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)axetic (10,8 g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

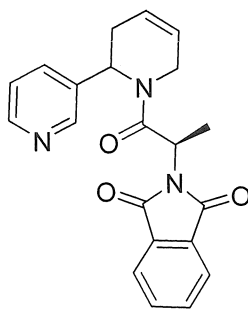
Dung dịch axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)axetic (4,1 g, 20 mmol) trong hỗn hợp hexan/benzen (40 mL/40 mL) được bổ sung oxalyl clorua (3,5 mL, 40 mmol) theo cách nhỏ giọt, sau đó là DMF (0,02 mL). Sau 4 giờ, tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)axetyl clorua thu được dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)axetyl clorua (20 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (2,9 g, 19,0 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-(2-oxo-2-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethyl)isindolin-1,3-dion (3,8 g, hiệu suất 58%) dưới dạng bột màu trắng sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 348,1 (M+1).

Ví dụ 7

Tổng hợp 2-((2R)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isindolin-1,3-dion (Hợp chất 17)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (200 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với D-alanin (5,0 g, 56,2 mmol), anhydrit phthalic (18,2 g, 56,2 mmol), và axit axetic dạng băng (100 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cặn được kết tủa từ hỗn hợp etyl axetat và hexan để tạo ra axit (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic (8,0 g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

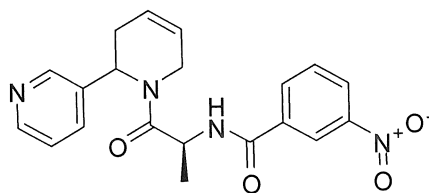
Dung dịch axit (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic (7,5 g, 33,3 mmol) trong DCM khan (120 mL) được bổ sung PCl_5 (7,6 g, 36,5 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. Cặn (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua dưới dạng dầu trong được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua (33 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (5,3 g, 34,7 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-((2R)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isindolin-1,3-dion (9,7 g, hiệu suất 81%) dưới dạng bột trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) m/z: 362,1 (M+1).

Ví dụ 8

Tổng hợp 3-nitro-N-((2S)-(1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 9)



Bước 1

Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoic (11,2 g, 50,0 mmol) trong DCM khan (150 mL) được bổ sung PCl_5 (11,4 g, 55 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay. Cặn (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua dưới dạng dầu trong được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 2

Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoyl clorua (~50 mmol) trong benzen khan (120 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (7,6 g, 50 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (100 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra (S)-2-(1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (13,5 g, hiệu suất 74%) dưới dạng thô trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) m/z: 362,4 ($\text{M}+1$).

Bước 3

Dung dịch (S)-2-(1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (13,5 g, 37 mmol) trong EtOH (200 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (3,6 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra (S)-2-amino-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (9,0 g, hiệu

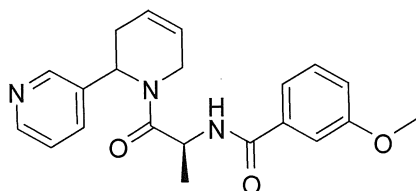
suất 77% từ bước 2) dưới dạng thô trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

Bước 4

Dung dịch axit 3-nitrobenzoic (0,50 g, 3,0 mmol) và (S)-2-amino-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,7 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-nitro-N-(1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,2 g, hiệu suất 17%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) *m/z*: 381,3 (M+1).

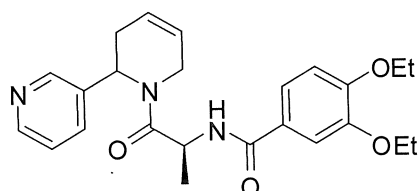
Hợp chất trong các ví dụ từ 9 đến 13 được điều chế theo quy trình tương tự như Ví dụ 8 bắt đầu với axit benzoic tương ứng.

Ví dụ 9: 3-metoxi-N-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,5 g, hiệu suất 46%). (Hợp chất 10)



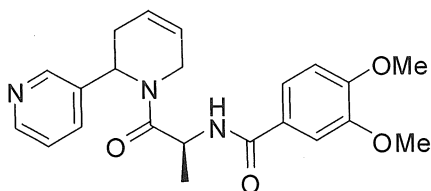
MS (ESI, ion dương) *m/z*: 366,1 (M+1).

Ví dụ 10: 3,4-dietoxy-N-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,6 g, hiệu suất 47%). (Hợp chất 11)



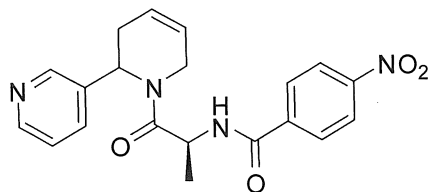
MS (ESI, ion dương) *m/z*: 424,2 (M+1).

Ví dụ 11: 3,4-dimetoxi-N-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,7 g, hiệu suất 59%). (Hợp chất 12)



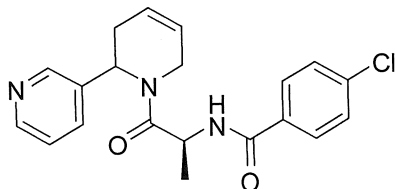
MS (ESI, ion dương) m/z : 396,1 ($M+1$).

Ví dụ 12: 4-nitro-N-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,1 g, hiệu suất 8%), mà được kết tinh từ MeCN. (Hợp chất 13)



MS (ESI, ion dương) m/z : 381,1 ($M+1$).

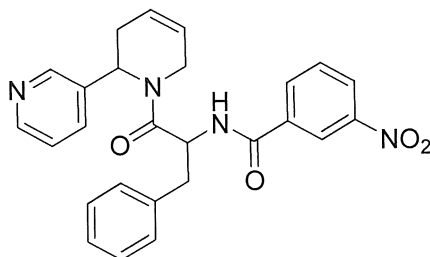
Ví dụ 13. 4-clo-N-((2S)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (150 mg, hiệu suất 13%), mà được kết tinh từ MeCN. (Hợp chất 14)



MS (ESI, ion dương) m/z : 370,1 ($M+1$).

Ví dụ 14

Tổng hợp 3-nitro-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 15)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (200 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với DL-phenylalanin (11,2 g, 68 mmol), anhydrit phtalic (10,0 g, 67,6 mmol), và axit axetic dạng băng (200 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cặn được kết tủa từ hỗn hợp ethyl axetat và hexan để tạo ra axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (18,1 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

Dung dịch axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (19,8 g, 67,1 mmol) trong DCM khan (300 mL) được bổ sung PCl_5 (15,3 g, 73,8 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay để tạo ra 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (67 mmol) trong benzen khan (300 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (12,0 g, 75,0 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (300 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (25,0 g, hiệu suất 86%) ở dạng bột là hỗn hợp 2 chất đồng phân không đối quang mà không cần tinh chế nữa.

Bước 4

Dung dịch 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (25,0 g) trong EtOH (300 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (5,0 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được hòa tan trong hỗn hợp EtOAc và hexan và được để qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (16,7 g, hiệu suất 54%) dưới dạng thô trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

Bước 5

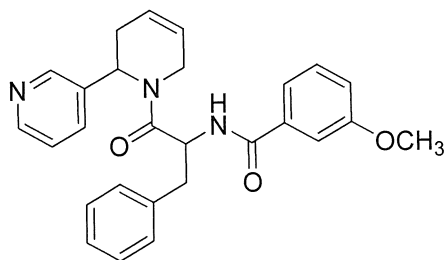
Dung dịch axit 3-nitrobenzoic (0,5 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,9 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,7 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,7 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-nitro-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,6 g, hiệu suất 43%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) *m/z*: 457,1 (M+1).

Bước thay thế 5

Dung dịch axit 3-nitrobenzoic (0,8 g, 5 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung PCl₅ (1,2 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được cô đặc và được pha loãng bằng DCM khan, mà được chuyển vào dung dịch 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (1,5 g, 5 mmol) và Et₃N (7,5 mmol). Việc bổ sung và tinh chế tạo ra sản phẩm ở tiêu đề như được mô tả ở Bước 5 ở trên.

Ví dụ 15

Tổng hợp 3-metoxi-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 16)

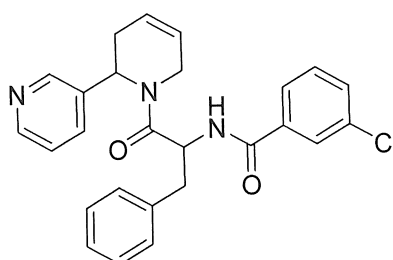


Dung dịch axit 3-metoxibenzoic (0,46 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa

bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-metoxi-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,60 g, hiệu suất 45%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột silica gel pha thường với EtOAc và hexan là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 442,2 (M+1).

Ví dụ 16

Tổng hợp 3-clo-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 18)



Bước 1

Dung dịch màu tím KMnO_4 (4,0 g, 25,0 mmol) và Na_2HPO_4 (6,7 g, 25 mmol) trong H_2O (100 mL) được bổ sung dung dịch 3-clorobenzaldehyt (3,5 g, 25 mmol) trong MeOH (100 mL) theo cách nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút cho đến khi huyền phù màu nâu được tạo thành. Huyền phù thu được được lọc qua tầng Celite®, và dịch lọc được cô đặc bằng thiết bị bay hơi quay và được pha loãng bằng H_2O (100 mL). Dịch lọc pha loãng được axit hóa với HCl 1N cho đến khi pH đạt được từ 3 đến 4. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô trong chân không ở 76°C qua đêm để tạo ra axit 3-clobenzoic (3,5 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

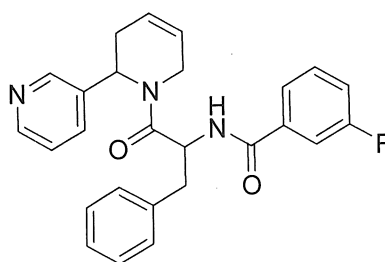
Bước 2

Dung dịch axit 3-clobenzoic (0,47 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydrat (0,75 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,72 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H_2O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-clo-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-

3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,30 g, hiệu suất 20%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 446,1 (M+1).

Ví dụ 17

Tổng hợp 3-flo-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 19)



Bước 1

Dung dịch màu tím KMnO₄ (4,0 g, 25,0 mmol) và Na₂HPO₄ (6,7 g, 25 mmol) trong H₂O (100 mL) được bổ sung dung dịch 3-flobenzaldehyt (3,1 g, 25 mmol) trong MeOH (100 mL) theo cách nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút cho đến khi huyền phù màu nâu được tạo thành. Huyền phù thu được được lọc qua tầng Celite®, và dịch lọc được cô đặc bằng thiết bị bay hơi quay và được pha loãng bằng H₂O (100 mL). Dịch lọc pha loãng được axit hóa với HCl 1N cho đến khi pH đạt được từ 3 đến 4. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô trong chân không ở 76°C qua đêm để tạo ra axit 3-flobenzoic (2,0 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

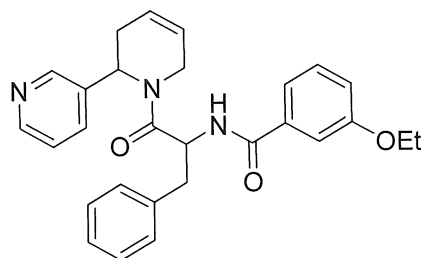
Bước 2

Dung dịch axit 3-flobenzoic (0,46 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-flo-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,50 g, hiệu suất 39%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân

không đổi quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 430,1 (M+1).

Ví dụ 18

Tổng hợp 3-etoxy-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 20)



Bước 1

Dung dịch 3-hydroxybenzaldehyt (6,1 g, 50 mmol) trong DMF (200 mL) được bổ sung etyl iodua (9,4 g, 60 mmol) và K₂CO₃ (10,3 g, 75 mmol) theo thứ tự đó. Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 120°C trong 4 giờ và được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh nhanh bằng H₂O (200 mL) và được chiết bằng ete (200 mL). Lốp ete được rửa bằng H₂O (200 mL x3), được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-etoxybenzaldehyt (6,2 g, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu trong.

Bước 2

Dung dịch màu tím KMnO₄ (6,2 g, 39,0 mmol) và Na₂HPO₄ (10,5 g, 39 mmol) trong H₂O (150 mL) được bổ sung dung dịch 3-etoxybenzaldehyt (5,8 g) trong MeOH (150 mL) theo cách nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút cho đến khi huyền phù màu nâu được tạo thành. Huyền phù thu được được lọc qua tầng Celite®, và dịch lọc được cô đặc bằng thiết bị bay hơi quay và được pha loãng bằng H₂O (100 mL). Dịch lọc pha loãng được axit hóa với HCl 1N cho đến khi pH đạt được từ 3 đến 4. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô trong chân không ở 76°C qua đêm để tạo ra axit 3-etoxybenzoic (2,9 g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

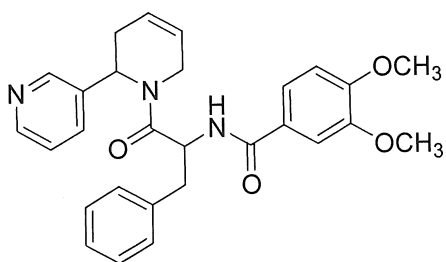
Bước 3

Dung dịch axit 3-etoxybenzoic (0,55 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ

sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-etoxy-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,66 g, hiệu suất 48%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) *m/z*: 456,2 (M+1).

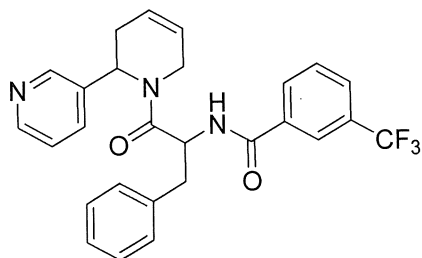
Tiến hành tương tự như trong Ví dụ 18 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 19 đến 22 được tổng hợp bằng cách sử dụng axit benzoic được điều chế hoặc có bán trên thị trường tương ứng.

Ví dụ 19: 3,4-dimetoxy-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,35 g, hiệu suất 25%). (Hợp chất 21)



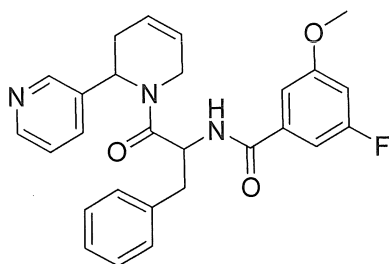
MS (ESI, ion dương) *m/z*: 472,2 (M+1).

Ví dụ 21: N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid (0,55 g, hiệu suất 38%). (Hợp chất 23)



MS (ESI, ion dương) *m/z*: 480,1 (M+1).

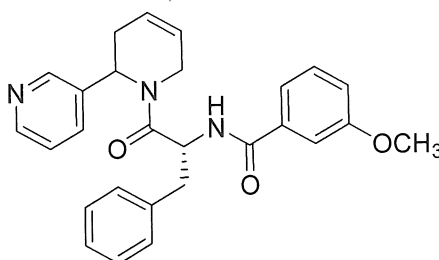
Ví dụ 22: 3-flo-5-metoxy-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,57 g, hiệu suất 41%). (Hợp chất 24)



MS (ESI, ion dương) m/z : 460,2 (M+1).

Ví dụ 23

Tổng hợp 3-methoxy-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 25)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (500 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với D-phenylalanin (25,0 g, 151,3 mmol), anhydrit phtalic (22,2 g, 151,3 mmol), và axit axetic dạng băng (300 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cặn được kết tủa từ hỗn hợp etyl axetat và hexan để tạo ra axit (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (38,4 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

Dung dịch axit (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (37,9 g, 128,0 mmol) trong DCM khan (500 mL) được bổ sung PCl_5 (29,4 g, 141,0 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay để tạo ra (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch (R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (128 mmol) trong benzen khan (500 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (20,6 g, 128,7 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO₃ bão hòa (500 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isindolin-1,3-dion (43,3 g, hiệu suất 79%) ở dạng bột là hỗn hợp 2 chất đồng phân không đối quang mà không cần tinh chế nữa.

Bước 4

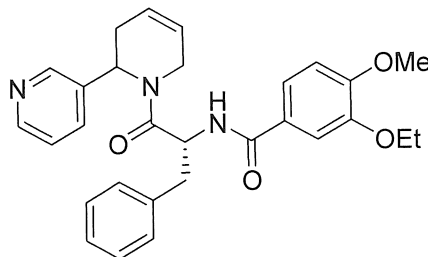
Dung dịch 2-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isindolin-1,3-dion (43,3 g) trong EtOH (500 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (8,7 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được hòa tan trong hỗn hợp EtOAc và hexan và được để qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và dịch lọc được cô đặc để tạo ra (2R)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (32,3 g, hiệu suất 82%) dưới dạng thô trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

Bước 5

Dung dịch axit 3-metoxibenzoic (0,46 g, 3,0 mmol) và (2R)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-metoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,73 g, hiệu suất 55%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 442,2 (M+1).

Ví dụ 24

Tổng hợp 3-etoxy-4-metoxy-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 26)



Bước 1

Dung dịch 3-etoxy-4-hydroxybenzaldehyt (8,6 g, 50 mmol) trong DMF (200 mL) được bổ sung NaH (3,0 g, 75 mmol, 60% khối lượng) theo từng phần ở 0°C, sau đó là MeI (3,35 mL, 60 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng nước. Bước chiết được thực hiện với ete (100 mL x3). Lốp ete được rửa, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-etoxy-4-metoxybenzaldehyt (5,9 g, hiệu suất 66%) dưới dạng thô.

Bước 2

Dung dịch màu tím KMnO₄ (5,1 g, 32,0 mmol) và Na₂HPO₄ (8,4 g, 32 mmol) trong H₂O (120 mL) được bổ sung dung dịch 3-etoxy-4-metoxybenzaldehyt (5,6 g) trong MeOH (120 mL) theo cách nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút cho đến khi huyền phù màu nâu được tạo thành. Huyền phù thu được được lọc qua tầng Celite®, và dịch lọc được cô đặc bằng thiết bị bay hơi quay và được pha loãng bằng H₂O (100 mL). Dịch lọc pha loãng được axit hóa với HCl 1N cho đến khi pH đạt được từ 3 đến 4. Kết tủa thu được được lọc và được làm khô trong chân không ở 76°C qua đêm để tạo ra axit 3-etoxy-4-metoxybenzoic (4,0 g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

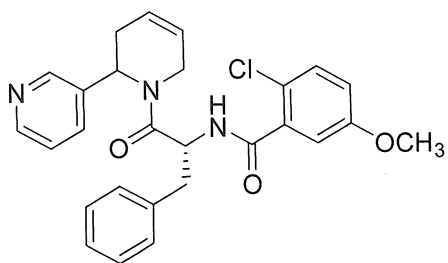
Bước 3

Dung dịch axit 3-etoxy-4-metoxybenzoic (0,59 g, 3,0 mmol) và (2R)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-etoxy-4-metoxy-

N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z: 486,2 (M+1).

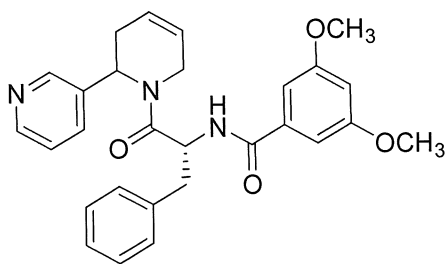
Tiến hành tương tự như được mô tả ở Ví dụ 24 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 25 đến 30 được điều chế bằng cách thế axit benzoic hoặc được tổng hợp hoặc có bán trên thị trường.

Ví dụ 25: 2-clo-5-metoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,76 g, hiệu suất 53%). (Hợp chất 27)



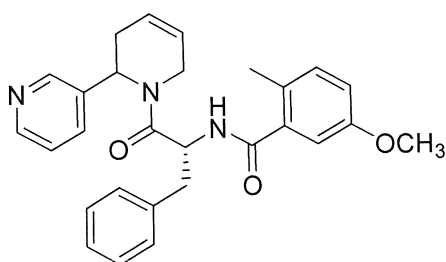
MS (ESI, ion dương) m/z: 476,1 (M+1).

Ví dụ 26: 3,5-dimetoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,86 g, hiệu suất 61%). (Hợp chất 28)



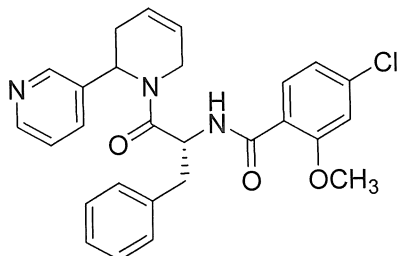
MS (ESI, ion dương) m/z: 472,2 (M+1).

Ví dụ 27: 5-metoxi-2-metyl-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,76 g, hiệu suất 56%). (Hợp chất 29)



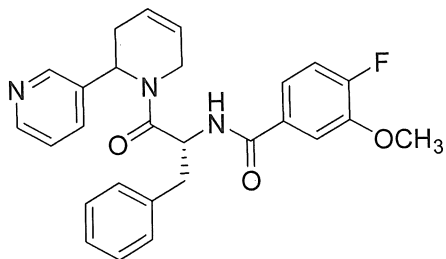
MS (ESI, ion dương) m/z: 456,2 (M+1).

Ví dụ 28: 4-clo-2-metoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,56 g, hiệu suất 41%). (Hợp chất 30)



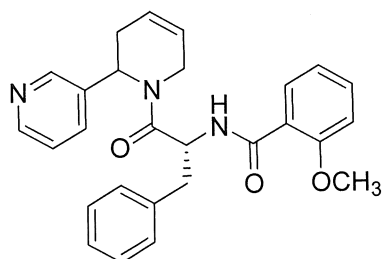
MS (ESI, ion dương) m/z: 476,1 (M+1).

Ví dụ 29: 4-flo-3-metoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,65 g, hiệu suất 47%). (Hợp chất 31)



MS (ESI, ion dương) m/z: 460,2 (M+1).

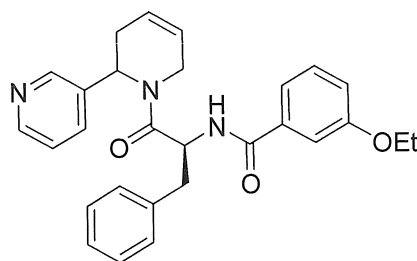
Ví dụ 30: 2-metoxi-N-((2R)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid. (Hợp chất 32)



MS (ESI, ion dương) m/z: 442,3 (M+1).

Ví dụ 31

Tổng hợp 3-etoxy-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 33)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (500 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với L-phenylalanin (25,0 g, 151,3 mmol), anhydrit phtalic (22,2 g, 151,3 mmol), và axit axetic dạng băng (300 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cặn được kết tủa từ hỗn hợp etyl axetat và hexan để tạo ra axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (42,8 g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (42,3 g, 142,0 mmol) trong DCM khan (550 mL) được bổ sung PCl_5 (32,8 g, 157,0 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay để tạo ra (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua dưới dạng thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (142 mmol) trong benzen khan (550 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (23,0 g, 142,9 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (550 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isindolin-1,3-dion (57,7 g, hiệu suất 100%) ở dạng bột là hỗn hợp 2 chất đồng phân không đối quang mà không cần tinh chế nữa.

Bước 4

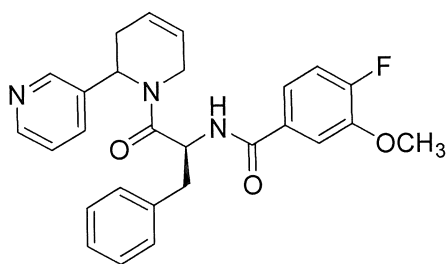
Dung dịch 2-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (57,7 g) trong EtOH (500 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (11,6 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu qua đêm và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được hòa tan trong hỗn hợp EtOAc và hexan và được để qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và dịch lọc được cô đặc để tạo ra (2S)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (39,0 g, hiệu suất 99%) dưới dạng thô trong hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang.

Bước 5

Dung dịch axit 3-etoxybenzoic (0,83 g, 5,0 mmol) và (2S)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (1,5 g, 5,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (1,2 g, 6,3 mmol) và *i*-Pr₂NEt (1,1 mL, 6,5 mmol) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (30 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-etoxy-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (1,3 g, hiệu suất 63%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) *m/z*: 456,2 (M+1).

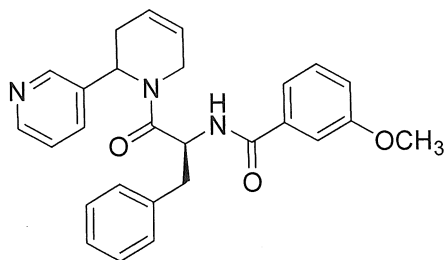
Tiến hành tương tự như được mô tả ở Ví dụ 31 ở trên, hợp chất ở Ví dụ từ 32 đến 33 được điều chế bằng cách thế axit benzoic được tổng hợp hoặc có bán trên thị trường.

Ví dụ 32: 4-flu-3-metoxy-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,4 g, hiệu suất 29%). (Hợp chất 34)



MS (ESI, ion dương) *m/z*: 460,2 (M+1).

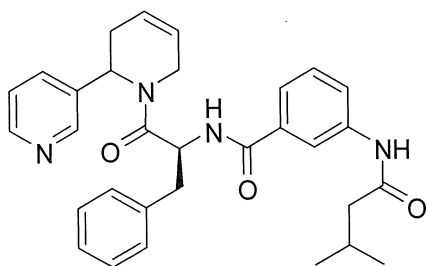
Ví dụ 33: 3-metoxy-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (0,8 g, hiệu suất 36%). (Hợp chất 35)



MS (ESI, ion dương) m/z: 442,2 (M+1).

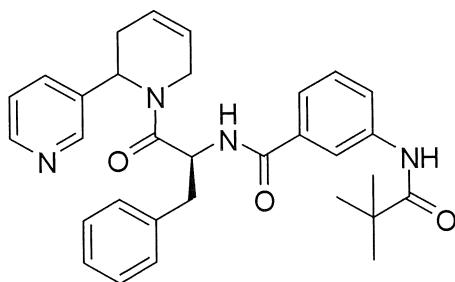
Tiến hành tương tự như được mô tả ở Ví dụ 31 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 40 đến 56 được điều chế bằng cách thế hoặc axit carboxylic có bán trên thị trường hoặc axit carboxylic mà có thể được điều chế dễ dàng từ axit amino benzoic và axit clorua tương ứng hoặc axit sử dụng phản ứng tạo cặp.

Ví dụ 40: 3-(3-metylbutanamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (0,90 g, hiệu suất 60%). (Hợp chất 42)



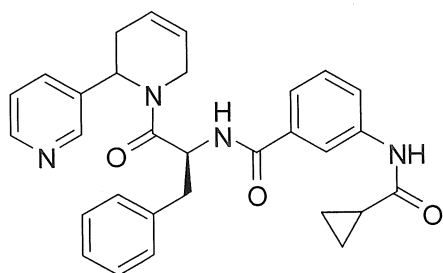
MS (ESI, ion dương) m/z: 511,2 (M+1).

Ví dụ 41: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-3-pivalamidobenzamid dưới dạng chất rắn màu xám (0,93 g, hiệu suất 62%). (Hợp chất 43)



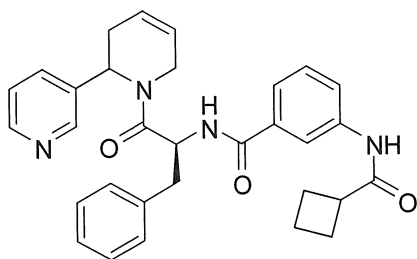
MS (ESI, ion dương) m/z: 511,2 (M+1).

Ví dụ 42: 3-(xyclopropancarboxamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu trắng (1,01 g, hiệu suất 69%). (Hợp chất 44)



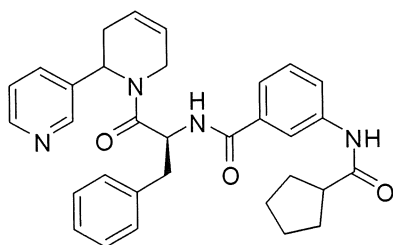
MS (ESI, ion dương) m/z : 495,2 ($M+1$).

Ví dụ 43: 3-(xyclobutancarboxamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu cam (1,05 g, hiệu suất 69%). (Hợp chất 45)



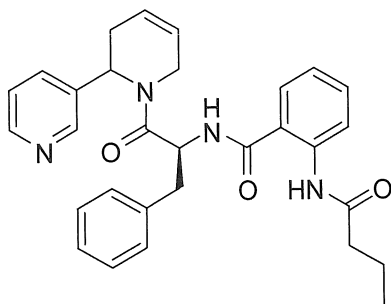
MS (ESI, ion dương) m/z : 509,2 ($M+1$).

Ví dụ 44: 3-(xyclopentancarboxamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,69 g, hiệu suất 64%). (Hợp chất 46)



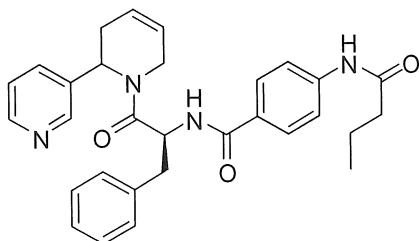
MS (ESI, ion dương) m/z : 523,2 ($M+1$).

Ví dụ 45: 2-butyramido-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12 g, hiệu suất 12%). (Hợp chất 47)



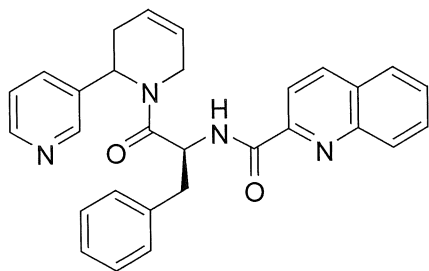
MS (ESI, ion dương) m/z : 497,2 ($M+1$).

Ví dụ 46: 4-butiramido-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45 g, hiệu suất 45%). (Hợp chất 48)



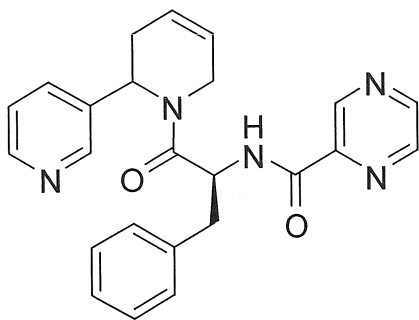
MS (ESI, ion dương) m/z : 497,2 ($M+1$).

Ví dụ 47: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)quinolin-2-carboxamidit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,50 g, hiệu suất 53%). (Hợp chất 49)



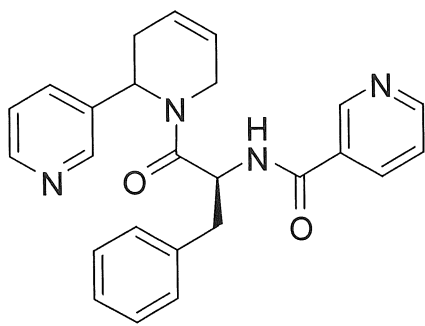
MS (ESI, ion dương) m/z : 463,2 ($M+1$).

Ví dụ 48: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)pyrazin-2-carboxamidit dưới dạng chất rắn màu vàng (0,50 g, hiệu suất 61%). (Hợp chất 50)



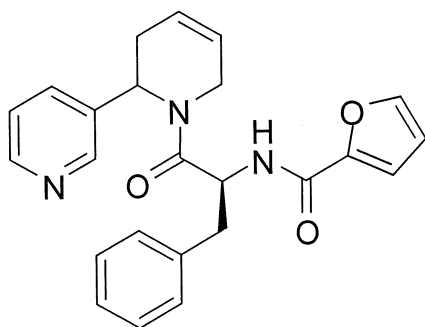
MS (ESI, ion dương) m/z : 414,1 ($M+1$).

Ví dụ 49: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)nicotinamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,41 g, hiệu suất 50%). (Hợp chất 51)



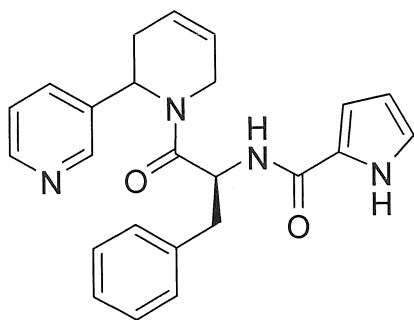
MS (ESI, ion dương) m/z : 413,1 ($M+1$).

Ví dụ 50: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)furan-2-carboxamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,50 g, hiệu suất 63%). (Hợp chất 52)



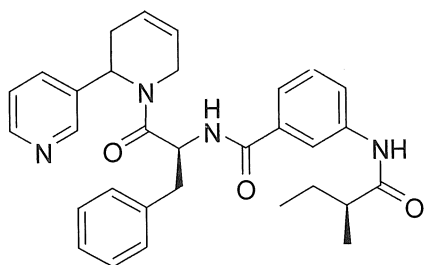
MS (ESI, ion dương) m/z : 402,1 ($M+1$).

Ví dụ 51: N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-1H-pyrol-2-carboxamid dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,20 g, hiệu suất 25%). (Hợp chất 56)



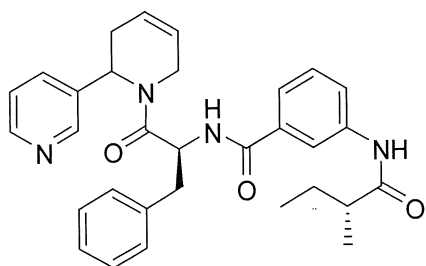
MS (ESI, ion dương) m/z : 401,1 ($M+1$).

Ví dụ 52: 3-((S)-2-metylbutanamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,60 g, hiệu suất 56%). (Hợp chất 57)



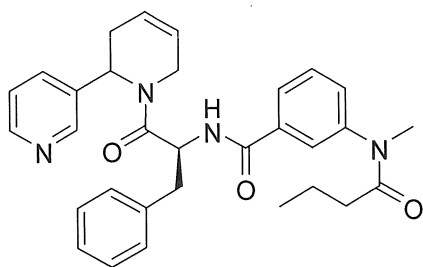
MS (ESI, ion dương) m/z : 511,2 ($M+1$).

Ví dụ 53: 3-((R)-2-metylbutanamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,67 g, hiệu suất 65%). (Hợp chất 58)



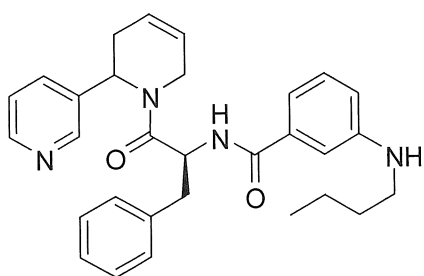
MS (ESI, ion dương) m/z : 511,2 ($M+1$).

Ví dụ 54: 3-(N-metylbutyramido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,80 g, hiệu suất 78%). (Hợp chất 59)



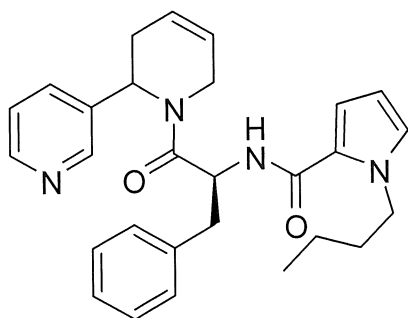
MS (ESI, ion dương) m/z: 511,2 (M+1).

Ví dụ 55: 3-(butylamino)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,82 g, hiệu suất 85%). (Hợp chất 60)



MS (ESI, ion dương) m/z: 483,2 (M+1).

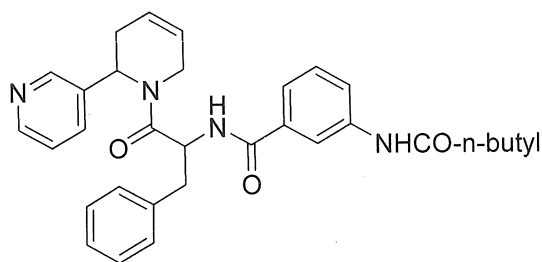
Ví dụ 56: 1-butyl-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-1H-pyrol-2-carboxamid dưới dạng dầu màu vàng (0,21 g, hiệu suất 23%). (Hợp chất 61)



MS (ESI, ion dương) m/z: 457,2 (M+1).

Ví dụ 34

Tổng hợp N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-3-pentanamidobenzamid (Hợp chất 36)



Bước 1

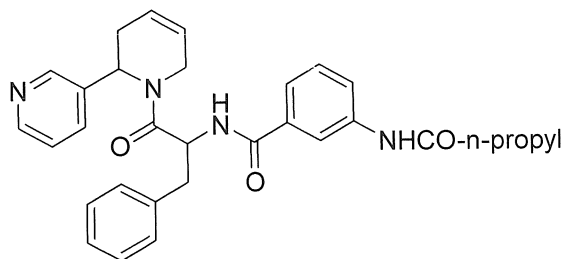
Huyền phù của axit 3-aminobenzoic (5,0 g, 36,5 mmol) trong DCM (120 mL) được bổ sung pyridin (6,5 mL) và valeroyl clorua (5,5 mL, 45,6 mmol) theo thứ tự đó ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa, được làm khô và được cô đặc để tạo ra axit 3-pentanamidobenzoic (7,2 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2

Dung dịch axit 3-pentanamidobenzoic (0,66 g, 3,0 mmol) và 2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,92 g, 3,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,72 g, 3,8 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,70 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)-3-pentanamidobenzamit (0,81 g, hiệu suất 59%) dưới dạng màng trong bình nón, tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) *m/z*: 511,2 (M+1).

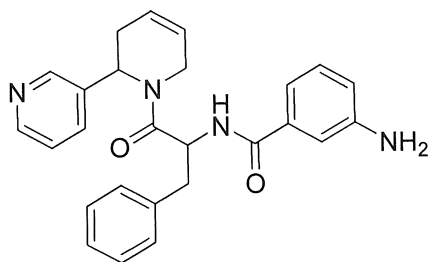
Tiến hành tương tự như được mô tả ở Ví dụ 34 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 35 đến 37 được điều chế bằng cách thế axit benzoic hoặc được tổng hợp hoặc có bán trên thị trường.

Ví dụ 35: 3-butyramido-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamit. (Hợp chất 37)



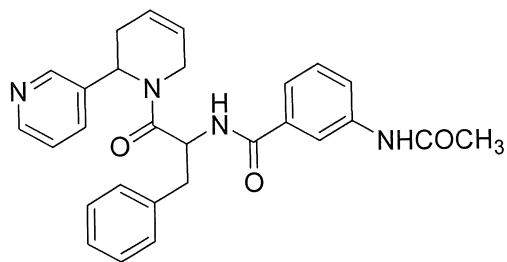
MS (ESI, ion dương) m/z : 497,2 ($M+1$).

Ví dụ 36: 3-amino-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid. (Hợp chất 38)



MS (ESI, ion dương) m/z : 427,2 ($M+1$).

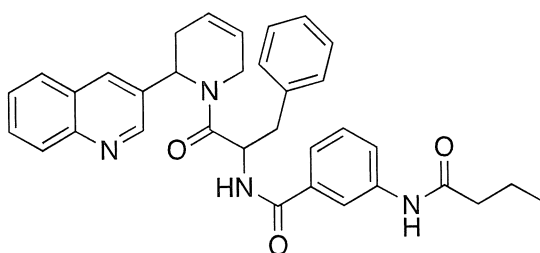
Ví dụ 37: 3-axetamido-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (169 mg, hiệu suất 12%). (Hợp chất 39)



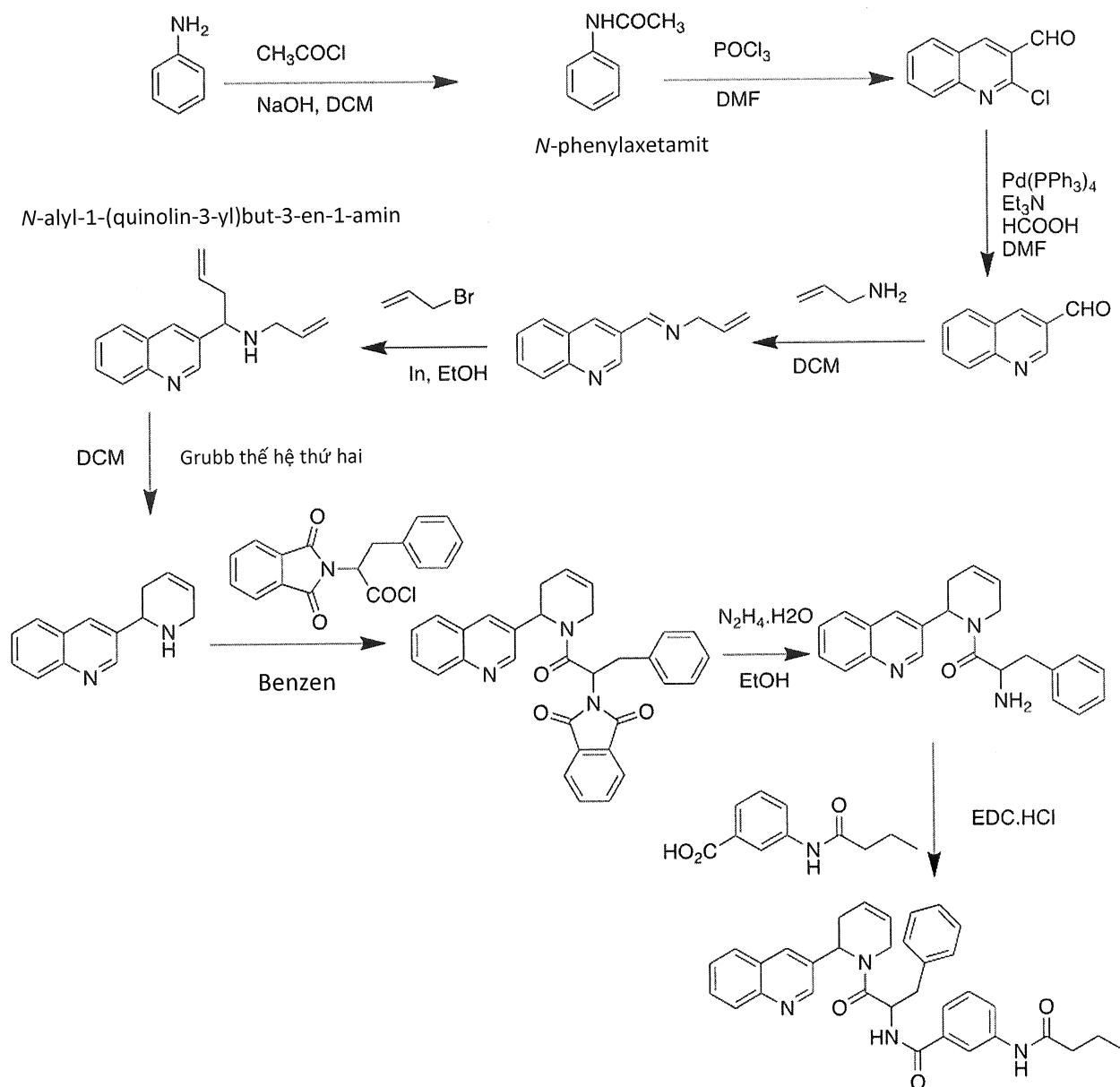
MS (ESI, ion dương) m/z : 469,2 ($M+1$).

Ví dụ 38

Tổng hợp 3-butiramido-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 40)

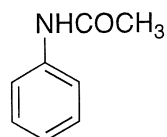


Sơ đồ tổng hợp đối với 3-butyramido-N-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (1,2-combo hợp chất):



Bước 1

Tổng hợp *N*-phenylacetamid

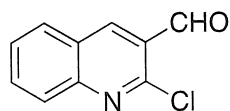


Huyền phù của anilin (5g, 53,7 mmol) trong NaOH 2N (40,3 mL) được bổ sung axetyl clorua (4,63 g, 59,07 mmol, 1,1 đương lượng) trong 40,3 mL diclometan nhỏ giọt trong 1 giờ ở bể nước đá. Hỗn hợp tạo thành được khuấy thêm một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được rửa bằng đá tan, NaHCO3 và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng

axetanilit thô. Axetanilit thô được tái kết tinh trong việc hòa tan với nước cất để thu được axetanilit tinh khiết và khô dưới dạng tinh thể rắn màu trắng (6,3 g, hiệu suất tách 87%).

Bước 2

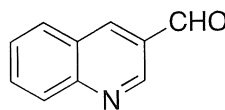
Tổng hợp 2-cloroquinolin-3-carbaldehyt



DMF (10,82 g, 148 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung phospho oxyclorea (63,5 g, 414,13 mmol, 7 đương lượng) nhỏ giọt được làm mát bằng bể nước đá (30 phút). Hỗn hợp được khuấy thêm 30 phút nữa ở 0°C sau đó axetanilit (8 g, 59,18 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung một phần. Huyền phù màu trắng trở thành dung dịch màu hơi lục mà được gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp được rót vào đá. Kết tủa màu vàng được lọc và được làm khô để thu được chất rắn màu vàng cam (6,8 g, hiệu suất tách 60%)

Bước 3

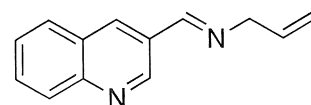
Tổng hợp quinolin-3-carbaldehyt



2-cloroquinolin-3-carbaldehyt (3g, 15,69 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (18 mL) ở 23°C và trong môi trường nitơ được bổ sung triethylamin 19,05 g, 188,28 mmol, 12 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,9 g, 0,78 mmol, 5% mol) và axit formic (3,9 g, 84,72 mmol, 5,4 đương lượng). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 110°C, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 23°C và nước (90 mL) và etyl axetat (3x60 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL) được làm khô với Na₂SO₄ khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế trong sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng 50% EtOAc/hexan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu hơi đỏ (1,5 g, hiệu suất tách 60,8%).

Bước 4

Tổng hợp (E)-N-allyl-1-(quinolin-3-yl)metanimin

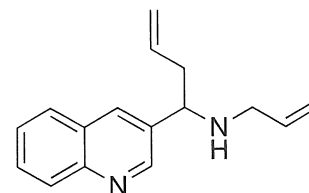


Trong bình đáy tròn 250 mL, allyl amin (1,3 g, 22,92 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch được khuấy quinolin-3-carbaldehyt (3 g, 19,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan khan (96 mL) chứa 4 °A MS (5 g) được hoạt hóa. Sau

đó, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Tiếp theo, các rây phân tử được lọc ra, được rửa bằng DCM và sau khi bay hơi dung môi, thu được sản phẩm imin dưới dạng chất rắn màu nâu (4,3 g, hiệu suất tách 95%).

Bước 5

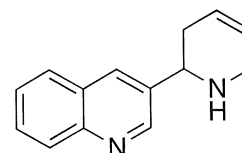
Tổng hợp *N*-allyl-1-(quinolin-3-yl)but-3-en-1-amin



Trong bình tam giác 2 cổ 250 mL, allyl bromua (3,95 g, 32,63 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch etanolic (83 mL) khan lạnh (0°C) của (*E*)-*N*-allyl-1-(quinolin-3-yl)metanimin (3,2 g, 16,31 mmol, 1 đương lượng) và bột indi (2,79 g, 24,46 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó, nhiệt độ được để đạt tới nhiệt độ trong phòng và hệ thống được khuấy thêm 3,5 giờ nữa. Tiếp theo, dung môi được làm bay hơi trong chân không, cặn được hòa tan trong EtOAc (60 mL) và được xử lý với nước NaHCO₃ bão hòa (40 mL). Hai lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách sử dụng Na₂SO₄ khan, được lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế trong sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc /hexan 50% làm chất rửa giải để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu màu nâu hơi vàng (3,4 g, hiệu suất tách 88%).

Bước 6

Tổng hợp 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)quinolin



Trong bình hình quả lê 2 cổ 100mL được trang bị que khuấy từ, *N*-allyl-1-(quinolin-3-yl)but-3-en-1-amin (1,56 g, 6,55 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong diclometan khan (64 mL). Axit monohydrat *p*-toulensulfonic (2,74 g, 14,41 mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Grubb's được bổ sung cho đến khi dung dịch pH được thấy là từ 9 đến 10. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng cách sử dụng Na₂SO₄ khan, được lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế chất xúc tác thể hệ thứ hai (0,555 g, 0,65 mmol, 10% mol) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng

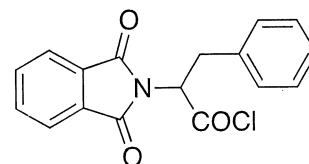
cách sử dụng 50 mL NaOH 2N và được khuấy trong 20 phút. Lớp hữu cơ được lấy và được rửa bằng nước (3x50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng Na₂SO₄ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 100 mL EtOAc và sau đó 30 mL HCl 6N, 70 ml nước khử ion, 20 mL dung dịch nước muối được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Lớp nước được lấy và lớp nước còn được chiết bằng (3x 50 mL) của EtOAc. Lớp nước được chuyển vào bình đáy tròn 500 mL và được làm mát ở 0°C. 120 mL metyl tert-butyl ete được bổ sung vào lớp nước và kali carbonat khan trong sắc ký cột được đóng với hỗn hợp hexan và amoni hydroxit theo tỷ lệ 20:1 và sử dụng metanol 4%/clorofom làm chất rửa giải để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu màu nâu hơi đỏ (0,325 g, hiệu suất tách 28%).

Bước 7

Tổng hợp 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua

Bước 7(i)

Bình đáy tròn 1 cổ (500mL) được làm khô trong lò được trang bị bình ngưng và thiết bị Dean-Stark được nạp với DL-phenylalanin (20 g, 121 mmol, 1 đương lượng), anhydrit phtalic (17,9 g, 121 mmol, 1 đương lượng), toluen (180 mL) và Et₃N (1,6 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 16 giờ cho đến khi không có thêm nước được tạo ra. H₂O (180 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh và sản phẩm được kết tủa. Sản phẩm được lọc và được làm khô trên chân không cao qua đêm. Sản phẩm axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic khô được lấy dưới dạng chất rắn màu trắng (29,5 g, hiệu suất tách 82,6%).



¹H NMR (CDCl₃): 7,80-7,78 (m, 2H), 7,70 -7,69 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 5H), 5,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): 174,1, 167,3, 136,4, 134,1, 131,4, 128,8, 128,5, 126,9, 123,5, 53,0, 34,4.

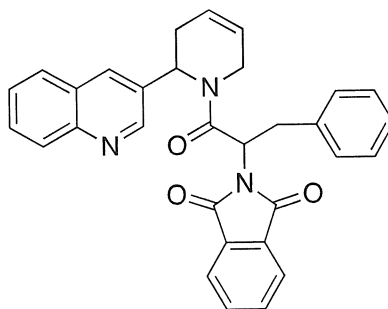
Bước 7(ii)

Dung dịch axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (2,5 g, 8,47 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khan (32 mL) được bổ sung PCl₅ (1,93 g, 9,28 mmol, 1,09 đương lượng) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn dưới áp suất giảm. Cặn 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (2,12

g) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 8

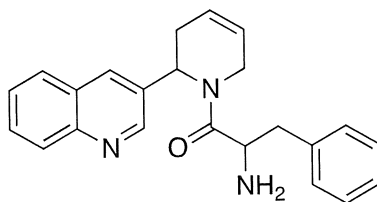
Tổng hợp 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion



Dung dịch 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (6,78 mmol) trong benzen khan (25 mL) được bổ sung 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)quinolin (1,5 g, 7,13 mmol, 1,05 đương lượng) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (20 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)quinolin dưới dạng sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trong sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp EtOAc/hexan 50% làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4 g, hiệu suất 42,3%) trong hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) m/z : 488,2 ($M+1$).

Bước 9

Tổng hợp 2-amino-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-1-on

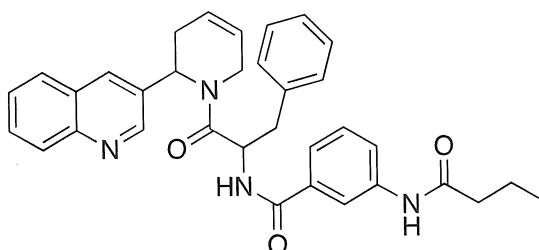


Dung dịch 2-(1-oxo-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,4 g, 2,9 mmol) trong EtOH (20 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (0,45 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu qua đêm ở

85°C và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được cô đặc và còn được hòa tan với 20 mL 1: 1 hỗn hợp EtOAc/hexan và được giữ ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 2-amino-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (0,8 g, hiệu suất 77%) dưới dạng dầu màu nâu trong hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) m/z : 358,19 ($M+1$).

Bước 10

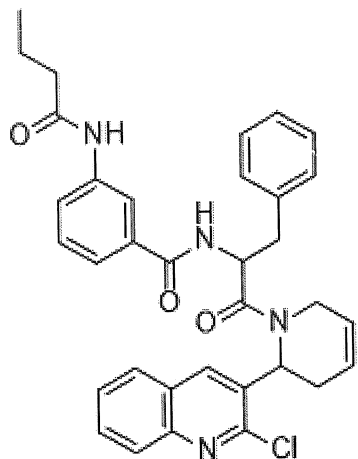
Tổng hợp 2-amino-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-1-on



Dung dịch axit 3-butyramidobenzoic (0,47 g, 2,15 mmol, 1 đương lượng) và 2-amino-3-phenyl-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (0,47 g, 2,15 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung EDC hydroclorua (0,56 g, 2,8 mmol, 1,3 đương lượng) và $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,5 mL, 2,80 mmol, 1,3 đương lượng) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H_2O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô và sản phẩm thô được kết tinh bằng cách sử dụng axetonitril làm dung môi. Tinh thể được lọc và được lấy dưới dạng tập hợp màu trắng (0,45 g, hiệu suất 38,3%) tồn tại ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. MS (ESI, ion dương) m/z : 547,5 ($M+1$).

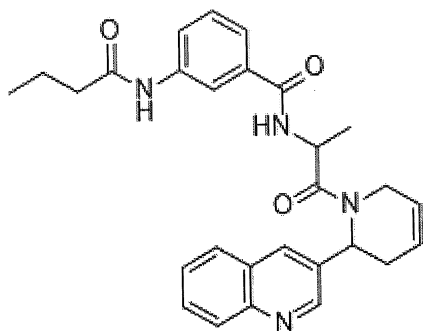
Tiến hành tương tự như được mô tả ở Ví dụ 38 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 65 đến 66 được điều chế bắt đầu với axit amin tương ứng.

Ví dụ 65: 3-butyramido-N-(1-(2-(2-chloroquinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)benzamid dưới dạng rắn màu vàng nhạt (0,05 g, hiệu suất 17,2%). (Hợp chất 67)



MS (ESI, ion dương) m/z: 581,3(M+1).

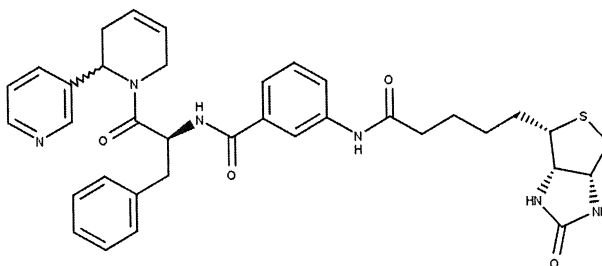
Ví dụ 66: 3-butylamido-N-(1-oxo-1-(2-(quinolin-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng rắn màu trắng kem (0,13 g, hiệu suất 38,6%). (Hợp chất 68)



MS (ESI, ion dương) m/z: 471,4 (M+1).

Ví dụ 39

Tổng hợp 3-{5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanamido}-N-[(2S)-1-oxo-3-phenyl-1-{1,2,3,6-tetrahydro-[2,3'-bipyridin]-1-yl}propan-2-yl]benzamidit (Hợp chất 41)



Bước 1

Dung dịch axit 3-nitrobenzoic (8,4 g, 50 mmol) trong MeOH (150 mL) được bổ sung SOCl_2 (7,1 mL, 100 mmol) từ từ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Loại bỏ tất cả dung môi thu được methyl 3-nitrobenzoat (9,1 g, hiệu suất 100%) dưới dạng thô.

Bước 2

Dung dịch methyl 3-nitrobenzoat (9,1 g, 50 mmol) trong EtOH (150 mL) được bổ sung $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (22,5 g, 100 mmol) một phần. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ và dung môi sau đó được loại bỏ. Cặn được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa, được làm khô và được cô đặc để tạo ra methyl 3-aminobenzoat (8,4 g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3

Dung dịch methyl 3-aminobenzoat (0,87 g, 5,7 mmol) và biotin (1,4 g, 5,7 mmol) trong DCM (15 mL) được bổ sung EDC (1,3 g, 7,0 mmol) và $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1,2 mL, 7,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H_2O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra methyl 3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)benzoat (1,13 g, hiệu suất 52%).

Bước 4

Dung dịch methyl 3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)benzoat (1,13 g, 2,9 mmol) trong hỗn hợp THF (15 mL) và H_2O (15 mL) được bổ sung LiOH (0,36 g, 14 mmol) một phần và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng còn được pha loãng bằng NaOH 1N và lớp nước được rửa bằng EtOAc, được trung hòa với HCl 1N. Chất rắn tạo thành được lấy để tạo ra axit 3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)benzoic (0,7 g, hiệu suất 83%) dưới dạng thô.

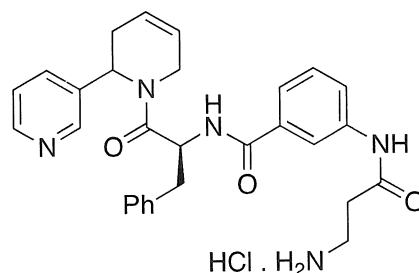
Bước 5

Dung dịch axit 3-(5-(2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)benzoic (0,7 g, 1,9 mmol) và (2S)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-1-on (0,6 g, 1,9 mmol) được bổ sung EDC

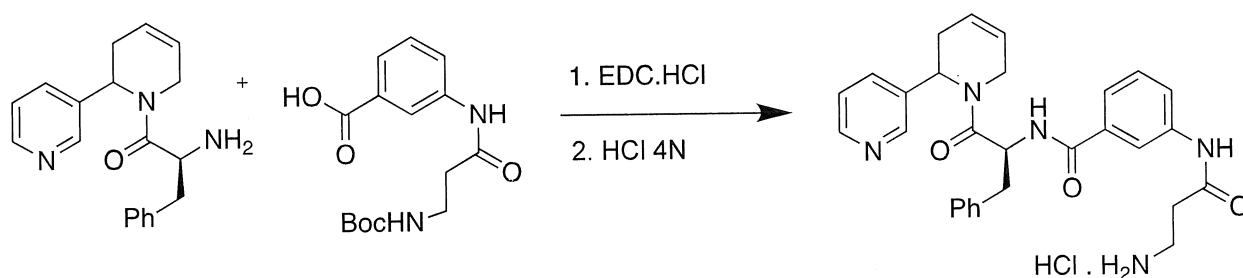
hydroclorua (0,5 g, 2,4 mmol) và $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,4 mL, 2,5 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H_2O (30 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-{5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-hexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanamido}-*N*-[(2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-{1,2,3,6-tetrahydro-[2,3'-bipyridin]-1-yl}propan-2-yl]benzamidit (80 mg, hiệu suất 7%) dưới dạng bột sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H_2O là pha động rửa giải. MS (ESI, ion dương) m/z : 653,5 ($M+1$).

Ví dụ 57

Tổng hợp 3-(3-aminopropanamido)-*N*-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-2-yl)benzamidit hydroclorua (Hợp chất 54)



Sơ đồ tổng hợp đối với 3-(3-aminopropanamido)-*N*-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-2-yl)benzamidit hydroclorua:

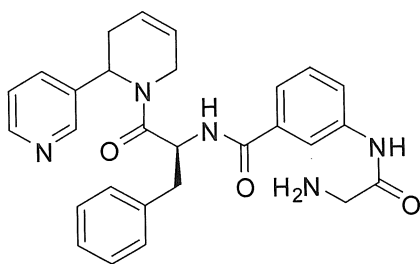


Dung dịch axit 3-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amin)propanamido)benzoic (0,62 g, 2,0 mmol) và (2*S*)-2-amino-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-1-on (0,62 g, 2,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,57 g, 2,9 mmol) và $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,47 mL, 3,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H_2O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-(3-aminopropanamido)-*N*-((2*S*)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)propan-2-yl)benzamidit dưới dạng màng trong bình nón, tồn

tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải. Benzamit được hòa tan trong 5 ml 1,4-dioxan và được chuyển hóa thành benzamit hydroclorua bằng cách khuấy với 2 đương lượng của HCl 4N trong 1,4-dioxan trong 1 giờ, sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng mà thu được 3-(3-aminopropanamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu (0,89 g, hiệu suất 84%) MS (ESI, ion dương) m/z: 498,2 (M+1).

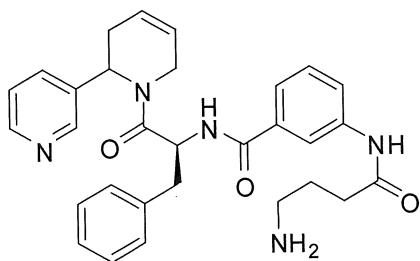
Tiến hành tương tự như trong Ví dụ 57 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 58 đến 59 được điều chế bắt đầu với axit benzoic tương ứng.

Ví dụ 58: 3-(2-aminoaxetamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (0,83 g, hiệu suất 83%). (Hợp chất 53)



MS (ESI, ion dương) m/z: 484,2 (M+1).

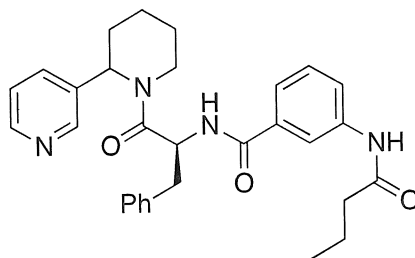
Ví dụ 59: 3-(4-aminobutanamido)-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamit hydroclorua dưới dạng chất rắn màu be (0,40 g, hiệu suất 36%). (Hợp chất 55)



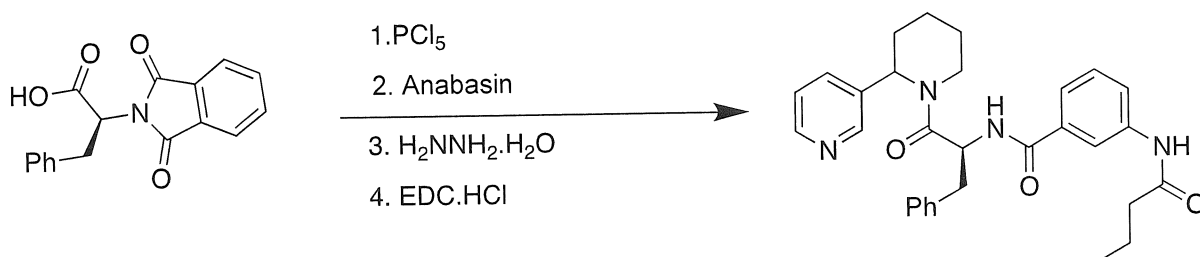
MS (ESI, ion dương) m/z: 512,2 (M+1).

Ví dụ 61

Tổng hợp 3-butyramido-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 63)



Sơ đồ tổng hợp đối với 3-butyramido-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)benzamid:



Bước 1

Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic (1,3 g, 4,4 mmol) trong DCM khan (20 mL) được bổ sung PCl_5 (1,0 g, 4,8 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay để tạo ra (S)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 2

Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-phenylpropanoyl clorua (4,8 mmol) trong benzen khan (20 mL) được bổ sung (+/-)-anabasin (0,8 g, 4,9 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (20 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng bột (1,5 g) tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

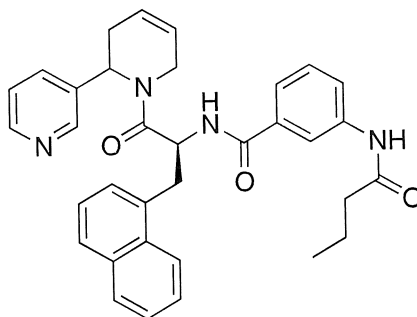
Dung dịch 2-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (1,5 g) trong EtOH (30 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (0,3 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu qua đêm và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được hòa tan trong hỗn hợp EtOAc và hexan và được để qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và dịch lọc được cô đặc để tạo ra (2S)-2-amino-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on (0,82 g) là hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 4

Dung dịch axit 3-butyramidobenzoic (0,56 g, 2,7 mmol) và (2S)-2-amino-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on (0,82 g, 2,7 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,78 g, 4,0 mmol) và i-Pr₂NEt (0,65 mL, 4,1 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (20 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-butyramido-N-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,64 g, hiệu suất 32%) MS (ESI, ion dương) m/z: 499,2 (M+1), tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải.

Ví dụ 62

Tổng hợp 3-butyramido-N-((2S)-3-(naphthalen-1-yl)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid (Hợp chất 64)



Bước 1

Bình đáy tròn 1 cổ (100 mL) được trang bị bình ngưng được nạp với 3-(1-naphthyl)-L-alanin (1,0 g, 4,6 mmol), anhydrit phtalic (0,7 g, 4,6 mmol), và axit axetic dạng băng (10 mL) theo thứ tự đó. Hỗn hợp tạo thành được hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn trong chân không và cần được kết tủa từ hỗn hợp ethyl axetat và hexan để tạo ra axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propanoic (0,52 g) dưới dạng chất rắn màu be.

Bước 2

Dung dịch axit (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propanoic (0,52 g, 1,4 mmol) trong DCM khan (10 mL) được bổ sung PCl_5 (0,32 g, 1,6 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ hoàn toàn qua thiết bị bay hơi quay để tạo ra (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propanoyl clorua mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 3

Dung dịch (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propanoyl clorua (0,5 g, 1,3 mmol) trong benzen khan (10 mL) được bổ sung (+/-)-anatabin (0,2 g, 1,3 mmol) từ từ. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng NaHCO_3 bão hòa (10 mL). Các lớp được tách và lớp benzen được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 2-((2S)-1-oxo-3-phenyl-1-(2-(pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl)propan-2-yl)isoindolin-1,3-dion dưới dạng chất rắn màu nâu (0,33 g) tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 4

Dung dịch 2-((2S)-1-(3,6-dihydro-[2,3'-bipyridin]-1(2H)-yl)-3-(naphtalen-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)isoindolin-1,3-dion (0,33g) trong EtOH (10 mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (0,1 mL). Dung dịch phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ và huyền phù thu được được lọc ở nhiệt độ trong phòng. Dịch lọc được hòa tan trong hỗn hợp EtOAc và hexan và được để qua đêm. Chất rắn tạo thành được lọc ra và dịch lọc được cô đặc để tạo ra (2S)-2-amino-1-(3,6-dihydro-[2,3'-bipyridin]-1(2H)-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propan-1-on dưới dạng dầu màu nâu (0,38 g) tồn tại ở dạng hỗn hợp

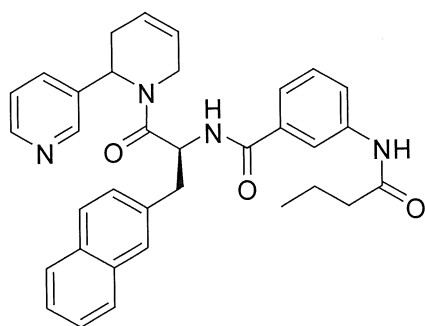
hai chất đồng phân không đối quang mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước 5

Dung dịch axit 3-butyramidobenzoic (0,21 g, 1,0 mmol) và (2S)-2-amino-1-(3,6-dihydro-[2,3'-bipyridin]-1(2H)-yl)-3-(naphtalen-1-yl)propan-1-on (0,36 g, 1,0 mmol) được bổ sung EDC hydroclorua (0,28 g, 1,4 mmol) và *i*-Pr₂NEt (0,23 mL, 1,4 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm lạnh nhanh bằng H₂O (10 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc để tạo ra 3-butyramido-N-((2S)-3-(naphtalen-1-yl)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng (0,19 g) MS (ESI, ion dương) *m/z*: 547,2 (M+1), tồn tại ở dạng hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang sau khi tinh chế bằng CombiFlash® sử dụng cột HP C18 Aq GOLD với MeCN/đệm H₂O là pha động rửa giải.

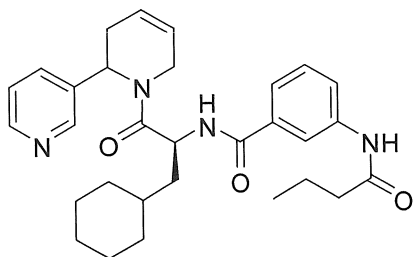
Tiến hành tương tự như trong Ví dụ 62 ở trên, hợp chất trong các ví dụ từ 63 đến 64 được điều chế bắt đầu với axit benzoic tương ứng.

Ví dụ 63: 3-butyramido-N-((2S)-3-(naphtalen-2-yl)-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng (0,35 g). (Hợp chất 65)



MS (ESI, ion dương) *m/z*: 547,2 (M+1).

Ví dụ 64: 3-butyramido-N-((2S)-3-xyclohexyl-1-oxo-1-(6-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)propan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng (0,06 g). (Hợp chất 66)



MS (ESI, ion dương) m/z : 503,3 ($M+1$).

Ví dụ sinh học

Ví dụ 1

Xác định sự ức chế sự hoạt hóa NF- κ B do TNF α gây ra... thử nghiệm *in vitro*

Khả năng của hợp chất được mô tả ở đây để ức chế sự kích thích NF- κ B do TNF α gây ra được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm TNF α Luxiferaza. Dòng tế bào HEK293/NF- κ B luxiferaza thu được bằng cách đồng chuyển nhiễm vector pNF κ B-luc với pHyg (Panomics, CA, Mỹ), sau đó chọn lọc hygromyxin. Tế bào HEK293/NF κ B Luxiferaza được nuôi trong môi trường DMEM được bổ sung với huyết thanh bào thai bò 10%, 100U/ml penixilin, 100 μ g/ml streptomycin/ Fungizon và 100 μ g/ml hygromyxin B làm chất chọn lọc. Tế bào HEK293/NF κ B Luxiferaza được nuôi trong bình thót cổ T75 (Nunc™ Cell Culture Treated EasYFlasks™) trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào ở 37°C và CO₂ 5%.

Bình thót cổ nuôi cấy tế bào T75 nhập dòng (xấp xỉ từ 8 đến 10 triệu tế bào mỗi bình thót cổ) được rửa bằng 10 ml PBS tiệt trùng (mà không có canxi và magie) trong tủ an toàn sinh học. Sau khi hút PBS bằng pipet thủy tinh tiệt trùng, lớp tế bào (đối với mỗi bình thót cổ T75) được phủ bằng 1 ml TrypLE™ Express mà không có phenol đỏ (Gibco) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ủ một phút, HEK293 được tạo huyền phù cơ học trong TrypLE bằng cách vỗ nhẹ cạnh bên của bình thót cổ. Tế bào sau đó được tạo huyền phù với 10 ml môi trường nuôi cấy hoàn toàn được làm ấm trước và được chuyển vào ống nón. Tế bào được ly tâm trong 5 phút ở 4000 vòng/phút (1000g) ở nhiệt độ trong phòng. Các viên tròn tế bào được tạo huyền phù với 24 ml môi trường nuôi cấy tế bào được làm ấm trước và 200 ml huyền phù tế bào (xấp xỉ 80.000 tế bào mỗi giếng) được phủ lên mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng (Costar #3599, Corning, NY, Mỹ) sử dụng pipet nhiều kênh và được đảo ngược bằng cách dùng pipet để ngăn sự hình thành bọt khí. Sau khi phủ, tế bào được duy trì qua

đêm trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào trước khi được xử lý. Đối với mỗi đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng, 8 giếng được sử dụng làm “giếng đối chứng” (chỉ môi trường nuôi cấy được bổ sung) và để 8 giếng chỉ có TNF α được bổ sung. Dòng tế bào chỉ thị NF-kB Luxiferaza được thử với 25 ng/ml TNF- α trong bốn giờ khi có mặt và vắng mặt (điều kiện đối chứng) của phạm vi liều của hợp chất khác nhau được thử nghiệm. Đối với mỗi hợp chất, phạm vi liều cô đặc được thử nghiệm bốn lần và được sử dụng để xác định IC₅₀.

Hoạt tính luxiferaza được theo dõi bằng cách sử dụng Hệ thống thử nghiệm gen chỉ thị Luxiferaza phát sáng kéo dài Luc-Screen® bằng chất phát quang hóa học theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Invitrogen) và máy đọc đĩa BioTek Synergy HT (BioTek Instruments, VT, Mỹ). IC₅₀, nồng độ mà tại đó sự hoạt hóa NF-kB bị giảm 50%, cho một số hợp chất đại diện được đề xuất trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)	Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)	Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)
1	375	24	4,0	46	0,05855
2	425	25	2,5	47	0,1587
3	750	26	2,8	48	0,1139
4	550	27	4,0	49	0,1741
5	925	28	6,5	50	0,1308
6	750	29	8,0	51	0,1138
7	225	30	4,3	52	0,1339
8	550	31	1,7	53	0,2124
9	200	32	8,6	54	0,1862
10	125	33	1,8	55	0,1699
11	250	34	2,5	56	0,9675
12	470	35	1,6	57	0,1208
13	276	36	0,15	58	0,1851
14	170	37	0,125	59	0,2541
15	4,3	38	0,25	60	0,2165
16	2,0	39	0,21	61	0,7082
17	140	40	0,04	63	0,0584
18	7,0	41	0,25	64	0,285

Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)	Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)	Hợp chất số (xem bảng hợp chất 1 ở trên)	IC ₅₀ (μ M)
19	5,4	42	0,0869	65	0,7036
20	1,5	43	0,1288	66	0,3457
21	4,5	44	0,0802	67	1,7
23	6,5	45	0,0754	68	0,85

Ví dụ 2

Việc xác định hoạt tính kháng viêm sử dụng Mô hình LPS cấp tính của tình trạng viêm trên chuột... mô hình *in vivo*

Khả năng của hợp chất được mô tả ở đây để làm giảm tình trạng viêm được xác định *in vivo* bằng cách sử dụng mô hình chuột ở trên. Tác động của hợp chất trong việc sản xuất xytokin tiền viêm do LPS gây ra có thể được đánh giá trên nhiều mô khác nhau (ví dụ, huyết tương, não, ruột, lách, phổi, v.v.). Chuột loại hoang dã C57Bl6/J trưởng thành được sử dụng để đánh giá tác động của hợp chất được mô tả ở đây (hợp chất “thử nghiệm”) trong việc sản xuất xytokin được gây ra bởi việc tiêm trong màng bụng của LPS (lipopolysacarit) [LPS từ *Escherichia coli* O111:B4, Sigma-Aldrich # L4391]. Trước khi điều trị với LPS (1mg/kg (tiêm trong màng bụng) được hòa tan trong PBS vô trùng), chuột được chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả được/đối chứng nhận tiêm trong màng bụng (IP) của tá được lỏng được sử dụng để hòa tan hợp chất thử nghiệm (PEG4000 50%/DMSO 50%) và vào nhóm điều trị (nhận 20 mg/kg của hợp chất thử nghiệm IP). Chuột được tiêm với hợp chất thử nghiệm hoặc tá được lỏng 15 phút trước khi tiêm LPS.

Chuột sau đó bị giết nhân đạo bốn giờ sau khi tiêm trong màng bụng LPS. Sau khi chết, máu được lấy bằng cách chích vào tim sử dụng EDTA làm chất chống đông. Máu được ly tâm ngay lập tức ở 1500g trong 4 phút và huyết tương được lấy và trữ đông trong nitơ lỏng. Tất cả các mô khác nhanh chóng được cắt ra và trữ đông trong nitơ lỏng. Mẫu được bảo quản ở -80°C.

Chất đồng nhất của mô được điều chế bằng nghiền bằng sóng âm trong thuốc thử M-PER đá lạnh (Pierce Biotechnology, Rockford, IL, Mỹ) chứa phenylmetansulfonyl fluorua 1mM, 1X của chất ức chế hỗn hợp proteaza (Roche, Inc., Mỹ) và natri orthovanadat 1mM (Sigma-Aldrich, MO, Mỹ). Xytokin được định

lượng bằng điện hóa phát quang sử dụng đĩa MULTI-SPOT từ kit thử nghiệm V-Plex, kit thử nghiệm V-Plex Pro-Inflammatory Panel 1 (chuột) (Mesoscale discovery, Mỹ). Tất cả mẫu được xử lý LPS được pha loãng 10X với chất pha loãng 41 từ kit và mẫu đối chứng được thử nghiệm mà không pha loãng. Lượng xytokin tiền viêm interferon gamma, IL-1 β và TNF α được tạo ra là ít hơn trong nhóm điều trị so với nhóm đối chứng.

Ví dụ dạng bào chế

Sau đây là dược phẩm đại diện chứa hợp chất theo sáng chế.

Dạng bào chế viên nén

Thành phần sau đây được trộn kỹ và được nén thành chỉ một viên nén được chia phần.

Thành phần	Lượng trong mỗi viên nén
	mg
hợp chất theo sáng chế	400
tinh bột ngô	50
croscarmelloza natri	25
lactoza	120
magie stearat	5

Dạng bào chế viên nang

Thành phần sau đây được trộn kỹ và được nạp vào viên nang gelatin vỏ cứng.

Thành phần	Lượng trong mỗi viên nang
	mg
hợp chất theo sáng chế	200
lactoza được sấy phun	148
magie stearat	2

Dạng bào chế có thể tiêm được

Hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất 1) trong HPMC 2%, Tween 80 1% trong nước DI, pH 2,2 với MSA, vừa đủ đến ít nhất 20 mg/mL

Chế phẩm xông hít

Để bào chế được phẩm để phân phối bằng xông hít, 20 mg hợp chất được mô tả ở đây được trộn với 50 mg axit xitric khan và 100 mL dung dịch natri clorua 0,9%. Hỗn hợp được kết hợp vào đơn vị phân phối xông hít, chẳng hạn như vòi phun, mà thích hợp đối với việc dùng xông hít.

Chế phẩm dạng gel dùng tại chỗ

Để điều chế chế phẩm gel dùng tại chỗ được dụng, 100mg hợp chất được mô tả ở đây được trộn với 1,75g hydroxypropyl xenluloza, 10mL propylen glycol, 10 mL isopropyl myristat và 100mL rượu USP được tinh chế. Hỗn hợp gel thu được sau đó được kết hợp vào vật chứa, chẳng hạn như ống, mà thích hợp để dùng tại chỗ.

Chế phẩm dạng dung dịch dùng cho mắt

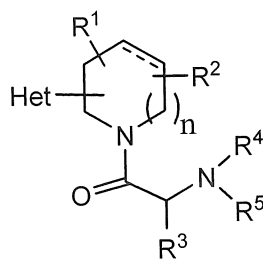
Để điều chế chế phẩm dạng dung dịch dùng cho mắt được dụng, 100mg hợp chất được mô tả ở đây được trộn với 0,9g NaCl trong 100 mL nước cất và được lọc bằng cách sử dụng màng lọc loại 0,2 micron. Dung dịch đẳng trương thu được sau đó được kết hợp vào đơn vị phân phối dùng cho mắt, chẳng hạn như hộp đựng thuốc nhỏ mắt, mà thích hợp đối với việc dùng cho mắt.

Dung dịch xịt mũi

Để điều chế dung dịch xịt mũi được dụng, 10 g hợp chất được mô tả ở đây được trộn với 30 mL dung dịch đệm phosphat 0,05M (pH 4,4). Dung dịch được đặt trong bình xịt mũi được thiết kế để phân phối 100 ul dạng xịt đối với mỗi lần dùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

n là 0, 1, hoặc 2;

đường nét đứt là liên kết tùy ý;

Het là pyridin-2-yl hoặc pyridin-3-yl;

R^1 là hydro hoặc alkyl;

R^2 là hydro hoặc alkyl;

R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, aminoalkyl, axylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, và dialkylamino;

R^4 là hydro hoặc alkyl; và

R^5 là $-C(O)R^6$, trong đó R^6 là alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i , trong đó mỗi R^g , R^h , và/hoặc R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aryloxy tùy ý được thế, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroaralkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế,

heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino, và sulfonylamino; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloamino có từ 5 đến 7 cạnh; hoặc

muối được dụng của nó;

trong đó “alkyl” có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch thẳng có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một no phân nhánh có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon;

trong đó “heteroaryl” có nghĩa là gốc thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử vòng còn lại là cacbon;

trong đó “aryloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R trong đó R là aryl tùy ý được thế;

trong đó “aryl” có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 nguyên tử vòng;

trong đó “aryl tùy ý được thế” có nghĩa là aryl như được xác định ở trên tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, hydroxyl, xycloalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, và xyano;

trong đó “aralkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R trong đó R là aryl tùy ý được thế như được xác định ở trên;

trong đó “heteroaryloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-R trong đó R là heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó “heteroaryl tùy ý được thế” có nghĩa là heteroaryl như được xác định ở trên tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, hydroxyl, xycloalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, hydroxy, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, và xyano;

trong đó “heteroaralkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R trong đó R là heteroaryl tùy ý được thế như được xác định ở trên;

trong đó “heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-R trong đó R là heteroxycloalkyl tùy ý được thế;

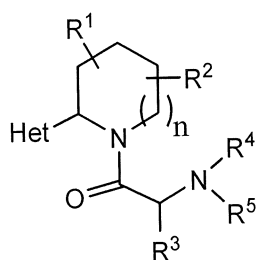
trong đó “heteroxycloalkyl tùy ý được thế” có nghĩa là heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkylthio, alkylsulfonyl, hydroxyl, xycloalkyl, carboxy, alkoxycarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, halo, haloalkyl, haloalkoxy, và xiano;

trong đó “heteroxycloalkyl” có nghĩa là nhóm một vòng hóa trị một no hoặc không no có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S(O)_n, trong đó n là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, các nguyên tử vòng còn lại là C; trong đó một hoặc hai nguyên tử cacbon vòng trong vòng heteroxyclyl có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm -CO- và heteroxycloalkyl tùy ý được ngưng tụ vào phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh như được xác định ở trên;

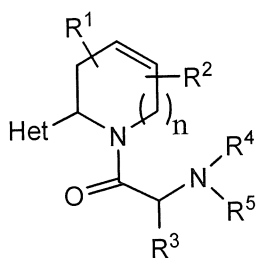
trong đó “heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế” có nghĩa là gốc -O-alkylen-R trong đó R là heteroxycloalkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Het là pyridin-3-yl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có cấu trúc (IA):



4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có cấu trúc (IB):



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó (i) n là 1 hoặc 2; (ii) trong đó n là 1; (iii) trong đó n là 0 hoặc 2; (iv) trong đó n là 0, hoặc (v) trong đó n là 2.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 là hydro hoặc alkyl và R^5 là $-C(O)R^6$, trong đó R^6 là alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc là một phần của aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino, và sulfonylamino.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó:

(i) R^5 là aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i , hoặc

(ii) R^5 là aralkyl hoặc heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i , hoặc

(iii) R^5 là phenyl tùy ý được thế bằng R^g , R^h , và/hoặc R^i .

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó:

(i) R^g là alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, hoặc xyano và R^h và R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, aminoalkoxy, hydroxyalkoxy, alkoxyalkoxy, xycloalkyloxy, xycloalkylalkyloxy, aralkyloxy tùy ý được thế, heteroaryloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyloxy tùy ý được thế, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, axylamino, hoặc sulfonylamino, hoặc

(ii) R^g , R^h và R^i độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, hydroxy, amino, axylamino, tốt hơn là metyl, etyl, metoxy, etoxy, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hydroxy, axetylamin, butanoylamin, và pentanoylamin.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloamino có từ 5 đến 7 cạnh.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^1 và R^2 độc lập là hydro hoặc metyl, tốt hơn là hydro.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó khi cả R^1 và R^2 là alkyl, chúng không gắn với cùng cacbon vòng.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó:

(i) R^3 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, aminoalkyl, axylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycacbonylalkyl, aminocacbonylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, hoặc heteroaralkyl, trong đó aryl hoặc heteroaryl tự nó hoặc trong aralkyl và heteroaralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, hydroxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, xyano, nitro, carboxy, alkoxycacbonyl, amino, alkylamino, và dialkylamino,

(ii) R^3 là hydro hoặc alkyl, tốt hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, sec-propyl, n-, sec, iso, tert-butyl,

(iii) R^3 là aralkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f , tốt hơn là R^3 là benzyl hoặc phenetyl, tốt hơn nữa là benzyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f , thậm chí tốt hơn nữa là R^3 là benzyl,

(iv) R^3 là xycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f , tốt hơn là R^3 là xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, hoặc xyclohexylmetyl tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f ,

(v) R^3 là heteroaralkyl (ví dụ, thienylmetyl, furanylmetyl, pyridinylmetyl, quinolinylmetyl, isoquinolinylmetyl, indolylmetyl, hoặc indazolylmetyl) tùy ý được thế bằng R^d , R^e , và/hoặc R^f , hoặc

(iv) R^3 là hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, tốt hơn là R^3 là hydroxymetyl, hydroxyetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, aminometyl, hoặc aminobutyl.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó:

(i) hóa học lập thể ở cacbon mà R^3 được gắn vào là (S), hoặc

(ii) hóa học lập thể ở cacbon mà R^3 được gắn vào là (R).

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.