



(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)



1-0051586

(51)^{2020.01} C07D 401/14; C07D 213/04; A61K
31/45; A61K 31/501

(13) B

(21) 1-2020-02776

(22) 25/10/2018

(86) PCT/EP2018/079276 25/10/2018

(87) WO 2019/081637 02/05/2019

(30) 62/577,883 27/10/2017 US; 62/628,313 09/02/2018 US

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/09/2020 390A

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

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

2. HYDRA BIOSCIENCES, LLC (US)

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

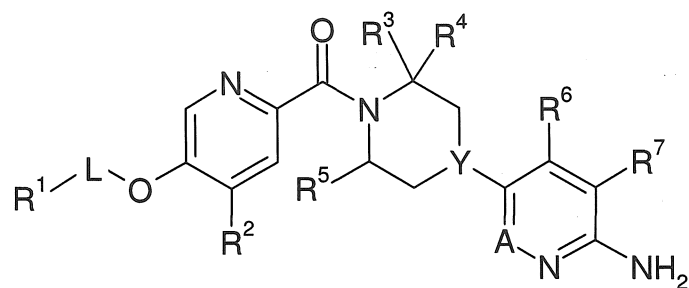
(72) BOUYSSOU, Thierry (FR); GOTTSCHLING, Dirk (DE); HEINE, Niklas (DE);
SMITH KEENAN, Lana Louise (CA); LOWE, Michael D. (US); RAZAVI, Hossein
(US); SARKO, Christopher Ronald (US); SURPRENANT, Simon (CA);
TAKAHASHI, Hidenori (JP); TURNER, Michael Robert (US); WU, Xinyuan (US).

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

(54) DẪN XUẤT PYRIDIN CARBONYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2020-02776

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



(I)

và các muối dược dụng của nó, trong đó R^1 đến R^7 , A, Y và L là như được định nghĩa trong phần mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này, quy trình điều chế các hợp chất này và các sản phẩm trung gian hữu ích trong các quy trình này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược chất, dược phẩm, và các phương pháp để điều trị các tình trạng bệnh của tim và đường hô hấp, bệnh thận, bệnh gan, loạn dưỡng cơ, các rối loạn xơ hóa, chứng đau, chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, và bệnh ung thư, cũng như để ức chế kênh ion điện thế thụ thể tạm thời C6 (Transient Receptor Potential C6 ion channel - TRPC6).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Có rất nhiều loại protein kênh ion tồn tại có chức năng điều chỉnh dòng ion đi qua màng tế bào. Sự biểu hiện và chức năng thích hợp của các protein kênh ion này là yếu tố cần thiết để duy trì chức năng tế bào, sự kết nối trong tế bào, và v.v... Một khía cạnh quan trọng để đạt được sự cân bằng nội mô tế bào là việc duy trì nồng độ ion thích hợp trong các loại tế bào khác nhau trong quá trình phát triển và đáp ứng với các kích thích khác nhau. Một số lượng lớn các loại kênh ion khác nhau hoạt động để duy trì sự cân bằng nội mô tế bào bằng cách di chuyển các ion đi vào và đi ra khỏi các tế bào đi qua màng huyết tương, và di chuyển bên trong các tế bào bằng cách di chuyển các ion đi qua màng của các vi cơ quan nội bào, ví dụ, mạng lưới nội chất, lưới cơ tương, ty thể và các vi cơ quan nhập bào bao gồm thể nội bào (endosome) và tiêu thể (lysosom). Rất nhiều bệnh khác nhau là kết quả của việc rối loạn điện thế màng hoặc sự vận chuyển canxi bất thường. Dựa vào vai trò trung tâm của các kênh ion trong việc điều biến điện thế màng và dòng ion trong các tế bào nên việc xác định các chất có thể thúc đẩy hoặc ức chế các kênh ion cụ thể dưới dạng công cụ nghiên cứu và các chất có thể có tác dụng trị liệu đang nhận được sự quan tâm lớn.

Một kênh như vậy là kênh TRPC6. TRPC6 thuộc họ lớn của các kênh ion TRP (xem tài liệu: Desai et al, 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham et al, 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham et al, 2002 IUPHAR Compendium). TRPC6 là kênh có khả năng thấm canxi, cụ thể là kênh cation có thể thấm canxi không chọn lọc. Ngoài các ion canxi, các kênh TRPC6 có khả năng thấm các ion khác, ví dụ natri. Do đó, các kênh TRPC6 không chỉ điều biến nồng độ

canxi nội bào, mà còn điều biến điện thế màng bằng cách điều biến dòng cation bao gồm các ion canxi và natri. Mặc dù các kênh cation không có tính chọn lọc như TRPC6 điều biến, trong số các yếu tố khác, dòng ion canxi, nhưng chúng có cơ chế khác với các kênh có cổng hiệu điện thế. Thông thường, các kênh canxi có cổng hiệu điện thế này đáp ứng với sự khử phân cực của hiệu điện thế qua màng và có thể mở màng ra để cho phép dòng canxi từ môi trường bên ngoài tế bào đi vào và làm tăng nhanh chóng mức canxi nội bào. Ngược lại, các kênh cation không chọn lọc như TRPC6 thường có cổng tải nạp tín hiệu, kéo dài và tạo ra ít các thay đổi nhanh chóng về nồng độ ion. Chúng thể hiện hoạt tính tăng lên khi đáp ứng với sự sản xuất phân tử truyền tin thứ hai, diacylglycerol (Hofmann et al, 1999). Ngoài ra, TRPC6 có thể đáp ứng với các thay đổi về áp suất. Sự khác nhau về cơ chế nêu trên thường đi kèm với sự khác nhau về cấu trúc giữa các kênh có cổng hiệu điện thế và các kênh có thể thấm cation. Do đó, mặc dù nhiều kênh khác nhau cùng hoạt động để điều hòa dòng ion và điện thế màng trong các loại tế bào khác nhau và đáp ứng với nhiều kích thích khác nhau nhưng điều quan trọng là xác định được sự khác nhau cơ bản giữa cấu trúc, chức năng và cơ chế của các nhóm kênh ion khác nhau này.

Chức năng của TRPC6 đã được gợi ý đến, trong số các chức năng khác, là điều biến trương lực tạo mô cơ. TRPC6 được biểu hiện với mức cao trong các tế bào cơ trơn, tế bào cơ trơn mạch, tế bào cơ tim, các động mạch phổi, động mạch chủ, tim, gan, não, và thận. Sự biểu hiện TRPC6, cộng với các thử nghiệm đã tiến hành trên chuột nhất bị bất hoạt TRPC6 và nuôi cấy tế bào, đã gợi ý rằng TRPC6 có thể cung cấp đích hữu ích để điều trị chứng tăng huyết áp và các tình trạng bệnh khác của tim và mạch, tiền sản giật.

Kênh TRPC6 bị đột biến ở người có thể gây ra tình trạng viêm cầu thận xơ hoá khu trú từng phần (FSGS - focal segmental glomerulosclerosis) (Winn et al, 2005, Reiser et al, 2005). Các đột biến này được xếp loại là các đột biến làm tăng chức năng (Reiser et al, 2005), cũng đủ để gây bệnh. Ngoài ra sự biểu hiện TRPC6 gia tăng thường gắn kèm với hội chứng hư thận, bệnh cầu thận sang thương tối thiểu, và bệnh thận do đái tháo đường (Moller et al, 2006, Ilatovskaya et al, 2013, Thilo et al, 2011), hoặc các tình trạng bệnh khác của thận.

Dựa trên sự biểu hiện và chức năng trong quá trình truyền tín hiệu TGF-B,

TRPC6 cũng được cho là đóng vai trò quan trọng trong các tình trạng bệnh hô hấp, tình trạng tái hẹp, bệnh gan, loạn dưỡng cơ, các rối loạn xơ hóa, chứng đau, chứng thiếu máu cục bộ và tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, và một số dạng nhất định của bệnh ung thư.

Yue và các đồng tác giả đã nghiên cứu vai trò của các kênh TRPC6 trong việc điều biến sự tăng sinh của tế bào cơ trơn ở động mạch phổi mà có thể dẫn tới tình trạng tăng huyết áp động mạch phổi tự phát (IPAH - idiopathic pulmonary arterial hypertension). Bệnh phổi đại trung tâm mạch phổi do sự tăng sinh tế bào cơ trơn động mạch phổi (PASMC - pulmonary artery smooth muscle cell) quá mức gây ra là nguyên nhân chính làm cho sức chịu đựng của mạch phổi tăng lên ở các bệnh nhân mắc IPAH. Các tác giả đã phát hiện ra rằng TRPC6 được biểu hiện ở mức cao và TRPC3 được biểu hiện rất ít ở PASMC được phân lập từ mô phổi người khỏe mạnh. Tuy nhiên, trong mô phổi ở các bệnh nhân mắc IPAH, sự biểu hiện ARN thông tin và protein của TRPC3 và TRPC6 tăng lên đáng kể so với các bệnh nhân có huyết áp bình thường. Hơn thế nữa, sự tăng sinh của các tế bào PASMC thu được từ các bệnh nhân IPAH giảm đáng kể sau khi ủ với TRPC6 siRNA. Dựa trên các kết quả này, các tác giả đã kết luận rằng TRPC6 có thể đóng vai trò quan trọng trong việc điều biến sự tăng sinh PASMC hợp lý, và sự rối loạn điều hòa TRPC6 có thể dẫn tới sự tăng sinh PASMC tăng lên và sự phì đại trung tâm mạch phổi được quan sát ở các bệnh nhân IPAH (Yu et al, 2004 Proc Natl Acad Sci 101(38):13861-6). Một cơ sở khác được đưa ra là kết quả quan sát thấy rằng ở các bệnh nhân IPAH, tần suất xuất hiện sự đa hình của nucleotit đơn trong đoạn khởi đầu của TRPC6 mà làm tăng sự biểu hiện cao hơn đáng kể so với các đối tượng bình thường (Yue, et al, 2009 Circulation 119: 2313-22).

Một bằng chứng khác cho thấy có sự rối loạn điều hòa TRPC6 ở các bệnh nhân IPAH đến từ các nghiên cứu đối với bosentan, một phân tử phong bế thụ thể kép endothelin, mà đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị IPAH. Chất ức chế này làm giảm sự tăng sinh của các PASMC, nhưng cơ chế xuất hiện tác dụng này thì chưa rõ ràng. Điều đáng quan tâm là, hợp chất bosentan làm giảm sự tăng sinh PASMC và cũng làm giảm sự biểu hiện TRPC6 ở mô phổi của bệnh nhân IPAH (Kunichika et al, 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

Sự gia tăng biểu hiện mRNA và protein của TRPC6 ở các động mạch phổi xa và

các ảnh hưởng tương tự khi cho chuột tiếp xúc lâu dài với khói thuốc (CS - cigarette smoke) cũng được quan sát thấy khi sử dụng các PASMIC in vitro. Việc xử lý các tế bào PASMIC chuột nhất đã nuôi cấy bằng nicotin điều hòa tăng sự biểu hiện TRPC6 và làm tăng mức canxi nội bào, cả hai hiện tượng này đều được làm giảm bằng cách làm câm TRPC6 siRNA (Wang et al, 2014 *Am J Physiol Cell Physiol* 306:C364-73). Các kết quả này gợi ý đến vai trò của TRPC6 trong tổn thương phổi do CS gây ra.

Các bằng chứng đã cho thấy vai trò của TRPC6 trong các rối loạn khác của phổi. Trong đại thực bào phế nang thu được từ các bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD –chronic obstructive pulmonary disease), sự biểu hiện TRPC6 được phát hiện thấy cao hơn so với các đối chứng (Finney-Hayward et al, 2010 *Am J Respir Cell Mol Biol* 43:296-304). Trong các tế bào biểu mô u xơ nang ở người, dòng canxi đi vào được điều biến bởi TRPC6 tăng một cách bất thường và có thể góp phần vào việc tăng tiết dịch nhầy. siRNA-TRPC6 có khả năng làm giảm dòng canxi đi vào bất thường này (Antigny et al, 2011 *Am J Resp Cell Mol Biol*, 44:83 – 90). Trong các nguyên bào sợi phổi ở chuột, hoạt động tiền xơ hóa của PDGF phụ thuộc vào sự hoạt hóa của TRPC6, điều này gợi ý rằng việc ức chế TRPC6 có thể làm giảm sự xơ hóa phổi (Lei et al, 2014 *Biomaterials* 35:2868-77). Vai trò của TRPC6 trong chức năng của tế bào màng trong phổi đã được thấy rõ trên mô hình phổi chuột bị phù do sự tái tưới máu do thiếu máu cục bộ gây ra và viêm do lipopolysaccharit gây ra trong đó sự thiếu hụt TRPC6 có thể làm giảm thương tổn của phổi bằng cách bảo vệ chức năng rào cản của màng trong (Weissmann et al, 2011 *Nat Comm*, 3:649-58 và Tauseef et al, 2012 *J Exp Med* 209:1953-68).

Các nghiên cứu gần đây cũng gợi ý đến vai trò của TRPC6 trong các tình trạng bệnh khác của tim, bao gồm phì đại tim. Tim của các bệnh nhân bị bệnh lý giãn cơ tim biểu hiện TRPC6 mRNA cao hơn so với tim ở các đối tượng bình thường (Kuwahara et al, 2006 *J Clin Invest* 116:3114-26). Trên mô hình chuột bị phì đại tim, mức ARN thông tin của TRPC6 trong tim tăng do quá tải áp lực (Kuwahara et al, 2006 *J Clin Invest* 116:3114-26), do việc điều trị bằng isoproterenol lâu dài (Xie et al, 2012 *Nat Commun* 3:1238), và do bệnh lý cơ tim ure huyết gây ra bởi thủ thuật cắt bỏ một phần thận (Xie et al, 2015 *J Am Soc Nephrol* 26:1150-60). Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức chỉ đặc hiệu tim của TRPC6 ở các tế bào cơ tim của chuột chuyển gen cũng gây phì đại tim và tử

vong trước khi trưởng thành cho những con chuột này (Kuwahara et al, 2006 J Clin Invest 116:3114-26).

Wu và các đồng nghiệp đã phát hiện ra rằng chuột chuyển gen biểu hiện TRPC6 âm tính trội theo cách đặc hiệu tim có đáp ứng phì đại tim tắt dần sau khi truyền chất chủ vận thần kinh nội tiết hoặc lặp lại tình trạng quá tải áp lực, điều này cho thấy rằng TRPC6 là một thành phần của các phức hợp kênh mà là các chất điều biến thiết yếu sự phì đại (Wu et al, 2010 Proc Natl Acad Sci, 107:7000-05). Các được chất phân tử nhỏ nhắm đích TRPC6 gần đây cũng đã bắt đầu cho thấy tiềm năng của mình trong việc điều trị các tình trạng bệnh của tim. Ví dụ, Seo và các đồng nghiệp đã chứng minh rằng các chất đối kháng TRPC6 và TRPC3 (GSK2332255B và GSK833503A) thể hiện tác dụng ức chế phụ thuộc liều đối với quá trình truyền tín hiệu gây phì đại tế bào ở các tế bào cơ tim ở trẻ sơ sinh và người trưởng thành (Seo et al, 2014 Proc Natl Acad Sci 111:1551-1556). Tương tự, chuột thiếu hụt TRPC6 cũng được bảo vệ tránh được sự phì đại tim do isoproterenol gây ra (Xie et al, 2012 Nat Commun 3:1238).

Việc làm giảm hoạt tính của TRPC6 có thể đem lại lợi ích trong điều trị các bệnh tim mạch. *In vitro*, ứng suất cắt ngẫu nhiên động mạch sẽ gây cảm ứng làm cho mức TRPC6 mRNA tăng lên ở các tế bào màng trong mạch (EC - endothelial cell) ở người so với điều kiện chảy bảo vệ động mạch (Thilo, et al, 2012 Hypertension 59:1232-40). Sự di chuyển của EC là yếu tố quan trọng cho việc làm lành vết thương sau khi động mạch bị tổn thương, và việc ức chế sự di chuyển EC được điều biến bởi lysophosphatidylcholin được ngăn ngừa *in vitro* trong các tế bào ở chuột thiếu hụt TRPC6. Ngoài ra, chế độ ăn nhiều cholesterol kết hợp với tổn thương động mạch cảnh không ảnh hưởng đến quá trình làm lành vết thương ở chuột thiếu hụt TRPC6 khi so sánh với các đối chứng kiểu dại (Rosembaum et al, 2015 J Vasc Surg 62:1040-47 và Chaudhuri et al, 2008 Mol Biol Cell 19: 3203-11). Tương tự, tổn thương do giãn nở bóng ở các động mạch vú bên trong cơ thể người dẫn tới mức TRPC6 mRNA cao hơn so với các động mạch không bị giãn (Bergdahl et al, 2005 Am J Physiol Cell Physiol 288:C872-80). Quá trình chết theo chương trình của các tế bào màng trong liên quan đến việc khởi phát và tiến triển của các tổn thương xơ động mạch, và quá trình chết theo chương trình do lipoprotein tỷ trọng thấp gây ra của các EC động mạch cảnh ở người được chứng minh là phụ thuộc vào TRPC6 (Zhang et al, 2015 Sci Rep 5:9401-10). Trong mô hình

chuột bị thiếu máu cục bộ não trước, các mức TRPC6 mRNA tăng lên trong các SMC mạch và có mối tương quan với việc dòng máu não giảm (Johannson et al, 2015 *Acta Physiol* 214:376-89).

Các nghiên cứu được tiến hành bởi Reiser, Winn, và Schlöndorff đã xác định được các đột biến của TRPC6 gây bệnh FSGS ở các bệnh nhân (Reiser et al, 2005 *Nature Genet* 37:739-744; Winn et al, 2005 *Science* 308:1801-1804; Schlöndorff et al, 2009 *Am J Physiol Cell Physiol* 296:C558-69). Các nghiên cứu sau đó cũng đã xác định được các đột biến bổ sung của TRPC6 gây ra hội chứng hư thận kháng steroid (C. Sadowski et al, 2014 *J Am Soc Nephrol* 26:1279-89). Các nghiên cứu khác đã chứng minh rằng TRPC6 đóng vai trò quan trọng trong chức năng của tế bào có chân thông qua việc kiểm soát dòng canxi đi vào và yếu tố trung tâm của việc hoạt hóa tế bào T đã hoạt hóa trong đó dòng đi qua kênh này tăng lên khi có tổn thương ở thận và gây ra bệnh protein niệu (tình trạng có protein trong nước tiểu) (Moller et al, 2007 *J Am Soc Nephrol* 18:29-36 và Schlöndorff et al, 2009 *Am J Physiol Cell Physiol* 296:C558-69). Ngoài các đột biến thêm chức năng, việc biểu hiện TRPC6 cũng đã quan sát thấy tăng lên ở các bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính bao gồm FSGS, bệnh cầu thận sang thương tối thiểu, viêm cầu thận màng, và bệnh thận do đái tháo đường (Moller et al, 2007 *J Am Soc Nephrol* 18:29-36 và Thilo et al, 2011 *Nephrol. Dial. Transplant* 27:921-9) cũng như ở mô hình chuột bị tổn thương tế bào có chân (Moller et al, 2007 *J Am Soc Nephrol* 18:29-36). Chuột thiếu hụt TRPC6 đã được chứng minh bị albumin niệu (nước tiểu có albumin) do angiotensin II (Ang II) gây ra (Eckel et al, 2011 *J Am Soc Nephrol* 22:526-35) trong khi đó việc biểu hiện các đột biến Gof ở người đặc hiệu tế bào có chân ở chuột chuyển gen gây ra tình trạng albumin niệu và các tổn thương ở cầu thận (Krall et al, 2010 *PLoS ONE* e12859 và Canales et al, 2015 *Brit J Medicine Med Res* 5:1198-1212). Do đó, việc ức chế TRPC6 có thể hữu ích trong điều trị các bệnh thận mạn tính. Các phát hiện này không chỉ gợi ý rằng TRPC6 thường có chức năng duy trì chức năng thích hợp cho thận mà còn ngụ ý rằng TRPC6 là nguyên nhân cụ thể gây ra ít nhất một số trường hợp mắc FSGS nhất định. Dựa trên vai trò tương tự của TRPC6 trong chức năng của thận, các hợp chất ức chế TRPC6 có thể được sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm các bệnh hoặc tình trạng bệnh mạn tính do (toàn bộ hoặc một phần) sự rối loạn chức năng của TRPC6 gây ra. Do đó, các hợp chất ức chế TRPC6 có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm

giảm các triệu chứng của bệnh thận (ví dụ, tăng huyết áp, protein niệu, v.v.), bất kể nguyên nhân gây bệnh.

TRPC6 được biểu hiện trong cơ tử cung và nhau thai khi mang thai (Ku et al, 2006 J Soc Gynecol Investig 13:217-225; Clarson et al, 2003 J Physiol 550:515-528). Vì vậy, TRPC6 có thể góp phần duy trì trương lực tạo cơ thích hợp trong nhau thai và/hoặc duy trì bào thai thích hợp và huyết áp người mẹ khi mang thai.

Các bằng chứng được tìm thấy gần đây đã ngụ ý rằng TRPC6 có mặt ở một số dạng nhất định của bệnh ung thư. Một vài nhóm nghiên cứu đã thiết lập được rằng sự biểu hiện TRPC6 tăng lên ở các tế bào được lấy từ bệnh nhân bị bệnh u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, một dạng phổ biến nhất và không chữa khỏi của bệnh ung thư não (Chigurupati, et al, 2010 Cancer Res, 70:418-427; Ding et al, 2010 J Natl Cancer Inst, 102:1052-1068). Tương tự, Ding và các đồng tác giả đã phát hiện thấy mức TRPC6 tăng ở các tế bào u thần kinh đệm ở người, và ức chế TRPC6 bằng dược chất hoặc bằng một đột biến âm tính trội sẽ ức chế sự sinh trưởng của tế bào in vitro. Trong mô hình ghép khác loại u thần kinh đệm ở người, sự biểu hiện TRPC6 âm tính trội được điều biến bởi lentiviral ở các tế bào u trước khi cấy ghép dưới da hoặc trong sọ làm giảm thể tích u khi so với các đối chứng (Ding et al., J. Natl. Cancer Inst, 2010, 102, 1052-1068). Các mức TRPC6 gia tăng cũng được phát hiện thấy là thường đi kèm với bệnh ung thư cổ tử cung (Wan et al, 2012 Onco Targets Ther 5:171-176), bệnh ung thư vú (Dhennin-Duthille et al, 2011 Cell Physiol Biochem 28:813-822), caxinom tế bào thận (Song et al, 2013 Mol Biol Rep 40:5115-5122), caxinom tế bào vảy đầu và cổ (de Quiros, et al, 2013 BMC Cancer 13:116-127), và caxinom tế bào vảy thực quản (Zhang et al, 2013 Med Oncol 30:607), trong số các bệnh khác. Trong tế bào trong bệnh caxinom tế bào gan, đã chứng minh được rằng dược chất doxorubixin, việc làm giảm oxy huyết, và chiếu xạ ion hóa đều làm tăng sự biểu hiện TRPC6 mRNA, và TRPC6 được phát hiện thấy với mức cao hơn ở các mô u so với các u không liên quan. Mức TRPC6 gia tăng do việc kháng thuốc sẽ được làm giảm bằng cách làm câm (làm mất chức năng/hoạt tính) của TRPC6 ARN in vitro. Việc phân phối lentivirut mang ARN kẹp tóc ngắn đặc hiệu TRPC6 vào trong các tế bào u Huh7 trước khi cấy ghép ở mô hình chuột ghép khác loại dưới da làm giảm sự phát triển của u và làm cho các u này nhạy với doxorubixin (Wen et al, 2016 Sci Rep 6:23269). Các phát hiện này đã gợi ý rằng TRPC6 có thể là

đích điều trị đem lại nhiều hứa hẹn cho việc điều trị các bệnh ung thư.

Các bệnh gan bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu có thể điều trị được bằng cách làm giảm hoạt tính của TRPC6. Việc giảm oxy huyết làm tăng sự biểu hiện TRPC6 ở dòng tế bào hình sao ở gan người so với điều kiện oxy bình thường. Bằng cách sử dụng các tế bào này, việc làm câm TRPC6 ARN sẽ điều hòa giảm các sản phẩm phiên mã cho alpha actin và collagen 1A1 ở cơ trơn, cả hai phân tử này liên quan đến sự xơ hóa, để đáp ứng với tình trạng giảm oxy huyết (Iyer et al, 2015 Exp Cell Res 336:66-75).

Việc ức chế TRPC6 có thể đem lại các lợi ích cho các bệnh nhân bị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD). Trên mô hình DMD mdx/utrn^{+/-} sử dụng các tế bào cơ tim đã phân lập, việc thiếu hụt TRPC6 sẽ khôi phục lực co được kích thích bởi ứng suất và đáp ứng canxi thoát qua về mức bình thường khi so với chuột có gen TRPC6 kiểu dại, điều này gợi ý rằng TRPC6 sẽ bảo vệ được chức năng của tim ở các bệnh nhân DMD (Seo et al, 2014 Circ Res 114:823-32).

Các rối loạn xơ hóa có thể được xử lý bằng các chất ức chế TRPC6. Sự biểu hiện quá mức của TRPC6 gây hoạt hóa các nguyên bào sợi cơ đồng thời việc loại bỏ TRPC6 sẽ làm giảm sự chuyển đổi nguyên bào sợi cơ do yếu tố sinh trưởng chuyển đổi beta gây ra. Ngoài ra, chuột thiếu hụt TRPC6 thể hiện khả năng làm lành vết thương ở da và tim giảm (Davis et al, 2012 Dev Cell 23:705-15).

Các chất ức chế TRPC6 có thể hữu ích trong điều trị chứng đau. Sự phân phối vào tùy các oligonucleotit đối nghĩa với TRPC6 làm giảm sự tăng sản do các kích thích cơ học, nhược trương, và nhiệt gây ra ở mô hình chứng đau tiền lâm sàng (Alessandri-Haber et al, 2009 J Neurosci 29:6217-28).

Việc điều biến chức năng của TRPC6 đã tạo ra cách thức điều biến sự cân bằng canxi nội mô, cân bằng natri nội mô, mức caxin nội bào, sự phân cực màng (điện thế màng nghỉ), và/hoặc mức cation trong tế bào. Các hợp chất mà có thể điều biến một hoặc nhiều chức năng của TRPC6 hữu ích ở nhiều đặc tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, duy trì sự cân bằng canxi nội mô, duy trì sự cân bằng natri nội mô, điều biến mức canxi nội bào, điều biến sự phân cực màng (điện thế màng); điều biến các mức cation; và/hoặc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, các rối loạn hoặc các điều kiện bệnh gắn với sự cân bằng canxi nội mô, sự cân bằng natri nội mô, rối loạn cân bằng canxi hoặc natri

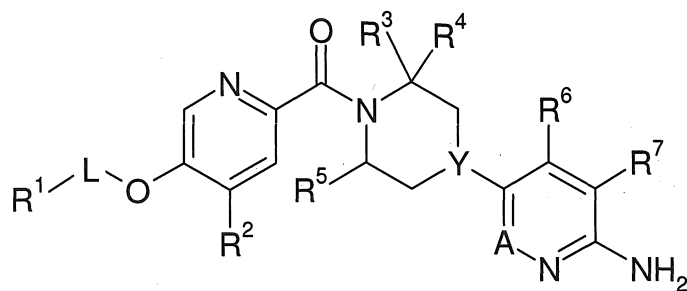
nội mô, hoặc sự phân cực/tăng phân cực màng (bao gồm giảm và tăng kích thích), và/hoặc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh, các rối loạn, hoặc các tình trạng bệnh gắn với sự điều hòa hoặc rối loạn điều hòa sự biểu hiện hoặc chức năng của TRPC6.

Có nhu cầu về các chất đối kháng TRPC6 có độ chọn lọc cao để điều trị các bệnh hoặc các rối loạn mà có thể được làm giảm bằng cách điều biến TRPC6.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới điều biến TRPC6 và do đó, hữu ích để điều trị rất nhiều bệnh và các rối loạn khác nhau mà có thể được làm giảm nhờ việc điều biến TRPC6 bao gồm tăng huyết áp, tiền sản giật, tình trạng tái hẹp, tình trạng bệnh của tim hoặc đường hô hấp, bệnh thận, bệnh gan, loạn dưỡng cơ, các rối loạn xơ hóa, chứng đau, chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, và bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa các hợp chất này, phương pháp sử dụng các hợp chất này trong điều trị rất nhiều bệnh và các rối loạn khác nhau, quy trình điều chế các hợp chất này và các sản phẩm trung gian hữu ích trong các quy trình này.

Theo một phương án (phương án thứ nhất), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I),



(I)

trong đó

L không có mặt hoặc là metylen hoặc etylen;

Y là CH hoặc N;

A là CH hoặc N;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

C₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₆cycloalkyl và OC₃₋₆cycloalkyl;

phenyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

CF₃, halo, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl, OC₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo; và

C₃₋₆xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R² được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl, OCF₃, C₃₋₆xycloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₃₋₆xycloalkyl;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl; trong đó mỗi trong số C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl của nhóm R³ có thể được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm halo, OH, OC₁₋₆alkyl, SC₁₋₆alkyl, N(C₁₋₆alkyl)₂; và trong đó một đến ba nguyên tử cacbon của C₁₋₆alkyl của nhóm R³ có thể được thay thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm NH, N(C₁₋₆alkyl), O, và S;

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc C₁₋₆alkyl;

R³ và R⁴ có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S; hoặc

R³ và R⁵ có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl, CN, CF₃, OCF₃, C₃₋₆xycloalkyl, OC₁₋₆alkyl, và OC₃₋₆xycloalkyl;

R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm H và OC₁₋₆alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ hai), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất nêu trên, trong đó

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

C₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₆xycloalkyl;

phenyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF₃, halo, OC₃₋₆xycloalkyl, và OC₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo; và

C₃₋₆xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R^2 là $OC_{1-6}alkyl$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng OH hoặc $OC_{1-6}alkyl$,

R^4 là H;

R^5 là H;

R^3 và R^4 có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; hoặc

R^3 và R^5 có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$, $OC_{1-6}alkyl$, và $OC_{3-6}xycloalkyl$,

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và $OC_{1-6}alkyl$;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ ba), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc thứ hai nêu trên, trong đó

A là CH và Y là N; hoặc

A là CH và Y là CH; hoặc

A là N và Y là CH;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ tư), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ ba nêu trên, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , OCF_3 , halo, $OC_{3-6}xycloalkyl$, và $OC_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo; và,

R^2 là $OC_{1-6}alkyl$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng OH hoặc $OC_{1-6}alkyl$;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^3 và R^4 có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O; hoặc

R^3 và R^5 có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$, $OC_{1-6}alkyl$, và $OC_{3-6}xycloalkyl$;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và $OC_{1-6}alkyl$;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ năm), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ tư nêu trên, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế tùy ý bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , OCF_3 , F, và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm metoxy hoặc etoxy;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, 2-hydroxymetyl, metoxymetyl, 1-hydroxyetyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

hoặc

R^3 là etyl, và R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành vòng spirocyclic;

hoặc

R^3 là etyl hoặc metoxymetyl, và R^3 và R^5 cùng nhau tạo thành vòng hai vòng;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, metoxy, etoxy, propoxy, và xyclylpropyloxy;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và metoxy;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ sáu), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ năm nêu trên, trong đó R^1 cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 4-clophenyl, 4-flophenyl, 4-metoxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-triflorometylphenyl, 4-diflometoxyphenyl 4-xyclopropyloxyphenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, benzyl, 2-flobenzyl, và phenyletyl;

R^2 là metoxy hoặc etoxy;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ bảy), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ sáu nêu trên, trong đó Y là CH và A là N;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 4-clophenyl, 4-flophenyl, 4-metoxyphephenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-triflorometylphenyl, 4-diflometoxyphenyl 4-xyclopropyloxyphenyl, benzyl, 2-flobenzyl, và phenyletyl;

R² là metoxy hoặc etoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ là H, metyl, metoxy hoặc etoxy;

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ tám), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ sáu nêu trên, trong đó Y là CH và A là CH;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 4-clophenyl, 4-flophenyl, 4-metoxyphephenyl, 4-triflorometylphenyl, xyclopentyl, xyclohexyl, benzyl, 2-flobenzyl, phenyletyl;

R² là metoxy hoặc etoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ là H, metyl, metoxy, hoặc etoxy;

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ chín), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ năm nêu trên, trong đó Y là N và A là CH;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, và 4-flophenyl;

R² là metoxy;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm H, 2-hydroxymetyl, và hydroxyetyl,

R⁴ là H;

R⁵ là H;

R³ và R⁴ có thể cùng nhau tạo thành vòng spirocyclic;

hoặc

R³ và R⁵ có thể cùng nhau tạo thành vòng hai vòng;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H và metoxy;

R^7 là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ tư nêu trên, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_{3-6} xycloalkyl;

R^2 là OC_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 và R^5 đều là H;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl, và OC_{1-6} alkyl;

R^7 là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án mười một), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ bốn và thứ mười nêu trên, trong đó

R^1 cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-metyl xyclopropylmetyl, 1-flometyl xyclopropylmetyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2,2-difloxyclobutylmetyl, 3,3-difloxyclobutylmetyl, 3-(triflorometyl)xyclobutylmetyl, và 3,3,3-trifloro-2-metyl-propyl;

R^2 là metoxy;

R^3 , R^4 và R^5 đều là H;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, và metoxy;

R^7 là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười hai), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ tư, thứ mười và thứ mười một nêu trên, trong đó

Y là CH và A là N;

R^1 cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm propyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, và xyclohexyl;

R^2 là metoxy;

R^3 , R^4 và R^5 đều là H;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, và metoxy;

R^7 là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười ba), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ tư, thứ mười và thứ mười một nêu trên, trong đó

Y là CH và A là CH;

R^1 cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-metylxyclopropylmetyl, 1-flometylxyclopropylmetyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2,2-difloxyxyclobutylmetyl, 3,3-difloxyxyclobutylmetyl, 3-(triflorometyl)xyclobutylmetyl, và 3,3,3-trifloro-2-metyl-propyl;

R^2 là metoxy;

R^3 , R^4 và R^5 đều là H;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, và metoxy;

R^7 là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười bốn), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất nêu trên, trong đó

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào cùng nhau tạo ra vòng carboxyclyl có 3 cạnh;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười năm), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất nêu trên, trong đó

R^3 và R^5 cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm N và O, và
hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười sáu), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất nêu trên, trong đó

Y là C;

A là N;

R^2 là OCH_3 ; và

R^3 , R^4 , R^5 và R^7 đều là H;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười bảy), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất hoặc thứ mười sáu nêu trên, trong đó

L không có mặt;

R^1 là phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , halo, $C_{3-6}xycloalkyl$, $OC_{3-6}xycloalkyl$, $OC_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo; và

R^6 là H; hoặc OCH_3 ;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ mười tám), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thứ nhất hoặc thứ mười sáu nêu trên, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , halo, $OC_{3-6}xycloalkyl$, và $OC_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R^2 là OCH_3 hoặc OCH_2CH_3 ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và R^7 đều là H; và

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án mười chín), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thứ nhất hoặc thứ mười sáu nêu trên, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , halo, $OC_{3-6}xycloalkyl$, và $OC_{1-6}alkyl$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R^2 là OCH_3 của OCH_2CH_3 ;

R^3 , R^4 , R^5 và R^7 đều là H;

R^6 là CH_3 hoặc OCH_3 ;

Y là CH; và

A là N;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ hai mươi), sáng chế đề xuất phương án bất kỳ trong số các phương án thứ nhất hoặc thứ mười sáu đến thứ mười chín, trong đó L không có mặt;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ hai mươi một), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất nêu trên, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất 1-95 trong Bảng 1, hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ hai mươi hai), sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo các phương án từ thứ nhất đến hai mươi nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, và tùy ý chứa thêm tá dược được dụng.

Theo phương án khác (phương án thứ hai mươi ba), sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn mà có thể được làm giảm bằng cách ức chế TRPC6 bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu dùng một lượng cho hiệu quả điều trị của một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến hai mươi nêu trên, hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác (phương án thứ hai mươi bốn), sáng chế mô tả phương pháp theo phương án thứ hai mươi ba, trong đó bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ nhóm bao gồm phì đại tim, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp, tăng huyết áp động mạch phổi, tăng huyết áp động mạch phổi tự phát, tình trạng tái hẹp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ nang, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên (ALS - amyotrophic lateral sclerosis), các rối loạn não do chấn thương gây ra, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, loạn dưỡng cơ, loạn dưỡng cơ Duchenne, tiền sản giật và tăng huyết áp thai kỳ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh cầu thận sang thương tối thiểu, viêm cầu thận phân đoạn khu trú (FSGS - focal segmental glomerulosclerosis), hội chứng hư thận, bệnh thận do đái tháo đường hoặc bệnh thận do đái tháo đường (DKD - diabetic bệnh thận), suy thận, bệnh thận giai đoạn cuối, chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh ung thư, IPF (idiopathic pulmonary fibrosis – xơ hóa phổi tự phát), ARDS

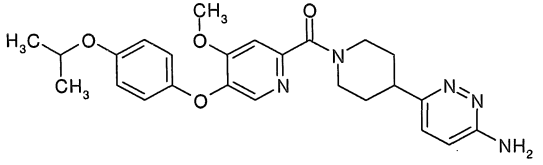
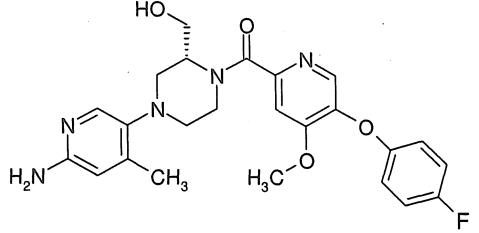
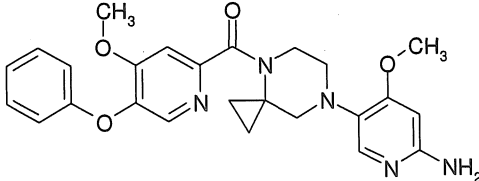
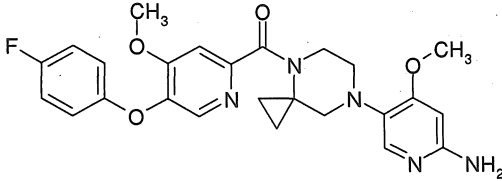
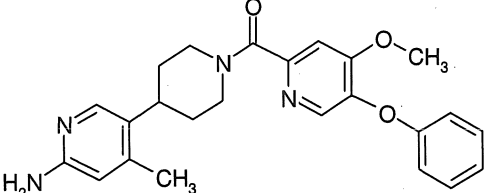
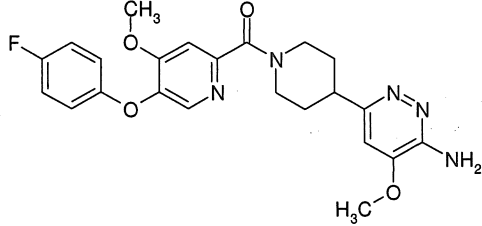
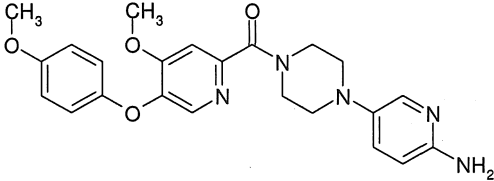
(acute respiratory disease syndrome – hội chứng bệnh hô hấp cấp tính), khí thũng và đái tháo đường.

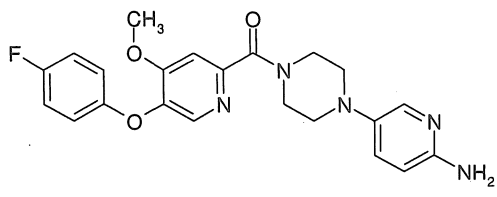
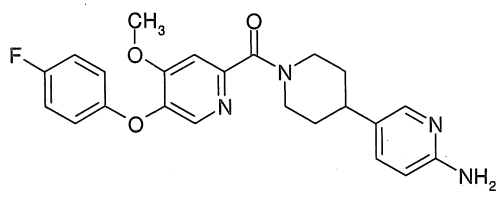
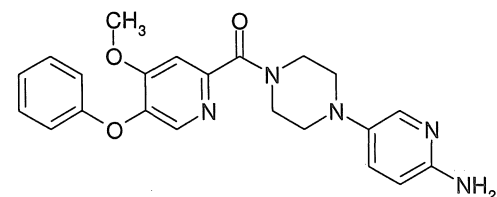
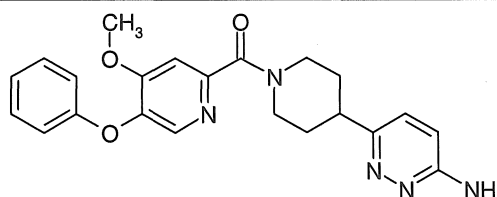
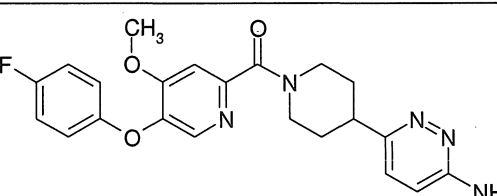
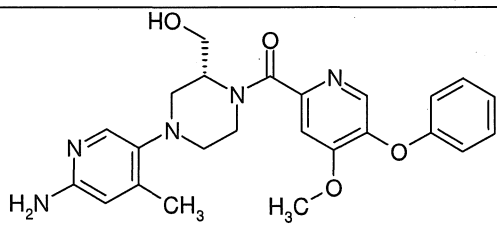
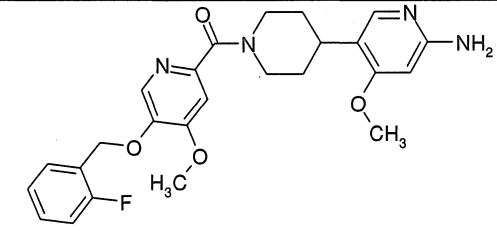
Mô tả chi tiết sáng chế

Bảng 1 thể hiện các hợp chất theo sáng chế mà có thể được điều chế bằng các sơ đồ tổng hợp và các ví dụ được thể hiện trong các phần ví dụ tổng hợp dưới đây, và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bảng 1.

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
1		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
2		(6-Amino-4-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
3		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
4		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
5		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon

6		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-isopropoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
7		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
8		[7-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]oct-4-yl]-(4-metox-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
9		[7-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]oct-4-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
10		(6-Amino-4-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-metox-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
11		[4-(6-Amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
12		[4-(6-Aminopyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[4-metox-5-(4-metoxphenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

13		[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
14		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
15		[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
16		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
17		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
18		[(R)-4-(6-Amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
19		(6-Amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon

20		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
21		[4-(6-Amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metox-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
22		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-metox-5-(4-metox-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
23		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-metox-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
24		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-metox-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
25		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xyclobutylmetox-4-metoxypyridin-2-yl)-metanon
26		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-metox-5-(1-metyl-xyclopropylmetox)-pyridin-2-yl]-metanon

27		[(R)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-metoxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
28		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-methoxy-5-(4-methoxyphenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
29		[4-(6-Amino-4-methyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
30		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-cyclohexyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
31		[4-(6-Amino-4-methyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
32		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-floro-benzyloxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
33		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-trifloromethyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

34		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-chloro-phenoxy)-4-metoxy-pyridin-2-yl]-metanon
35		(6-Amino-4-metoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-xyclopentyloxy-4-metoxy-pyridin-2-yl)-metanon
36		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-isobutoxy-4-metoxy-pyridin-2-yl)-metanon
37		(6-Amino-4-metoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-xyclopropylmetoxy-4-metoxy-pyridin-2-yl)-metanon
38		[3-(6-Amino-4-metoxy-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxy-pyridin-2-yl]-metanon
39		(6-Amino-4-metoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-isobutoxy-4-metoxy-pyridin-2-yl)-metanon
40		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-xyclopropoxy-phenoxy)-4-metoxy-pyridin-2-yl]-metanon

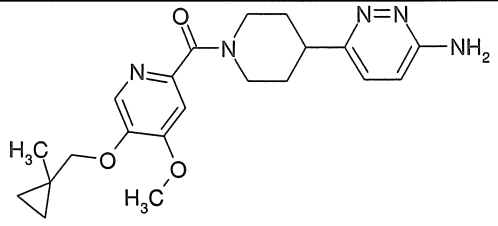
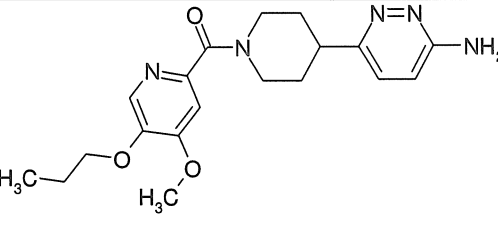
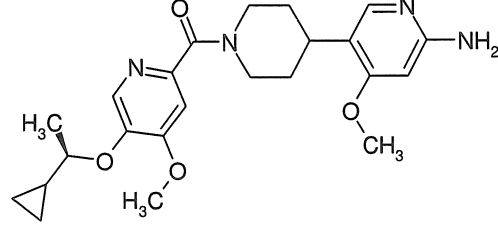
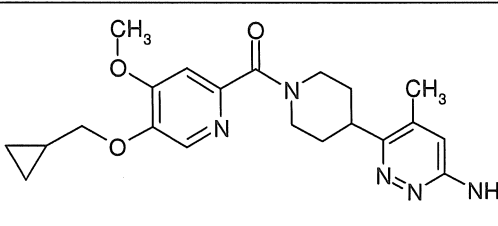
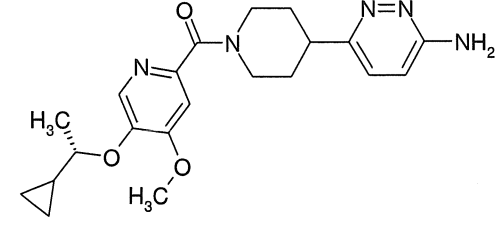
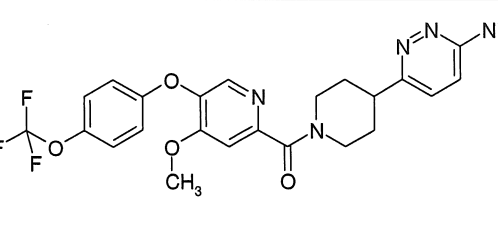
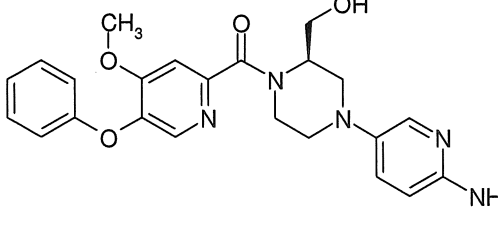
41		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
42		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-hydroxymethylpiperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
43		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-benzyloxy-4-metoxypyridin-2-yl)-metanon
44		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metox-5-(4-metox-phenoxy)pyridin-2-yl]-metanon
45		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(3,3-diflo-xy-cyclobutylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon
46		(6-Amino-4-metox-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-metox-5-propoxy-pyridin-2-yl)-metanon
47		[4-(6-Amino-4-metoxypyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metox-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon

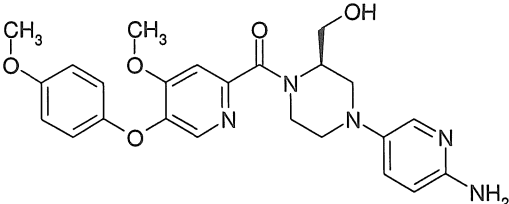
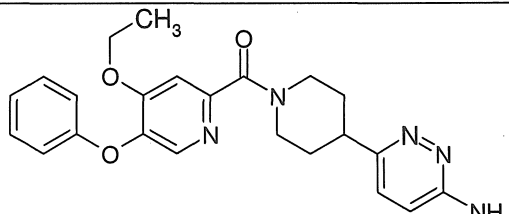
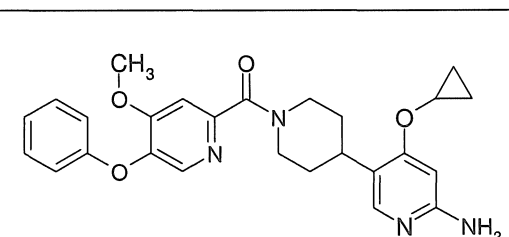
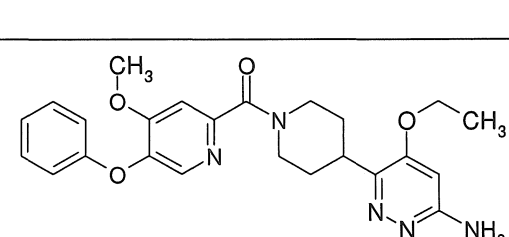
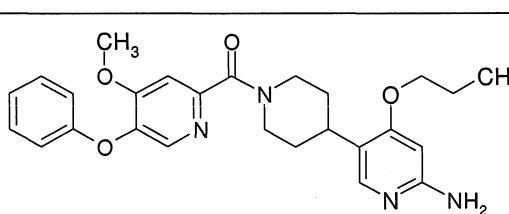
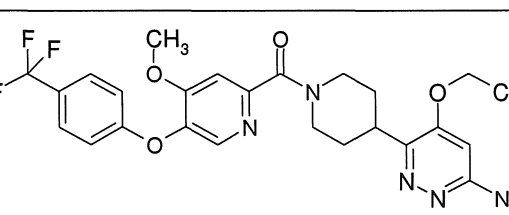
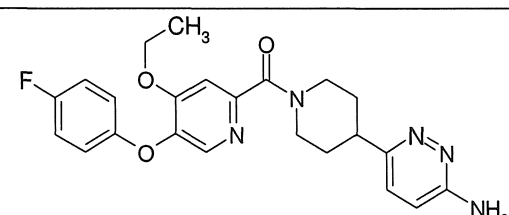
48		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2-cyclopropylethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
49		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
50		(1 <i>R</i>)-1-[(2 <i>R</i>)-4-(6-amino-4-methoxypyridin-3-yl)-1-(5-phenoxypyridin-2-carbonyl)piperazin-2-yl]etan-1-ol
51		[3-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-[4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl]-metanon
52		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-phenetyloxy-pyridin-2-yl)-metanon
53		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-cyclobutylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
54		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-difluoromethoxyphenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon

55		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-methoxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
56		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
57		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2-fluorobenzyl)oxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
58		(<i>1S</i>)-1-[(<i>2R</i>)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-1-(5-phenoxy-pyridin-2-carbonyl)piperazin-2-yl]etan-1-ol
59		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2,2-dimethyl-propoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
60		[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

61		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(5-xyclopropylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
62		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xyclohexyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
63		[(<i>S</i>)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
64		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(1-flometyl-xyclopropylmethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
65		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-etoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
66		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
67		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2-xyclopropyletoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon

68		[7-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3,3,1]non-9-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
69		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
70		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4]bipyridinyl-1'-yl)-[5-((<i>S</i>)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
71		[(<i>S</i>)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
72		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4]bipyridinyl-1'-yl)-(5-isopropoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
73		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenetyloxy-pyridin-2-yl)-metanon
74		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2,2-dimethyl-propoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon

75		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(1-methyl-xyclopropylmethoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
76		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-propoxy-pyridin-2-yl)-metanon
77		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-((R)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
78		[4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xyclopropylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
79		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-((S)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
80		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
81		[(R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon

82		[(<i>R</i>)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
83		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(phenoxy)-4-etoxy-pyridin-2-yl]-metanon
84		(6-Amino-4-xylopropoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
85		[4-(6-Amino-4-etoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
86		(6-Amino-4-propoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
87		5-Etoxy-6-(1-{4-methoxy-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin
88		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-etoxy-pyridin-2-yl]-metanon

89		[3-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-[4-etoxy-5-(4-floro-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
90		6-(1-{4-Metoxy-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-5-metylpyridazin-3-amin
91		5-Metoxy-6-(1-{5-[4-(triflorometyl)-phenoxy]-pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-pyridazin-3-amin
92		4-Metoxy-5-[1-(4-metoxy-5-{[trans-3-(triflorometyl)xclobutyl]-metoxy}pyridin-2-carbonyl)-piperidin-4-yl]pyridin-2-amin
93		4-Metoxy-5-[1-(4-metoxy-5-{[(cis-3-(triflorometyl)-xclobutyl]metoxy}-pyridin-2-carbonyl)piperidin-4-yl]pyridin-2-amin
94		4-Metoxy-5-(1-{4-metoxy-5-[(2)-3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy]-pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-2-amin
95		5-(1-{5-[(2,2-Difloxyclobutyl)-metoxy]-4-metoxy-pyridin-2-carbonyl}-piperidin-4-yl)-4-metoxypyridin-2-amin

--	--	--

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1 đến 95 được minh họa trong Bảng 1 nêu trên, và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất 6, 16, 17, 33, 34, 40, 41, 44, 54, 57, 80, 83 và 88 được minh họa trong Bảng 1; và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất 29, 31, 49, 56, 66, 85, 87, và 90 được minh họa trong Bảng 1; và muối được dụng của nó.

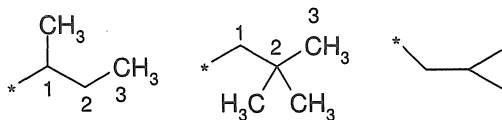
Các định nghĩa chung

Các thuật ngữ không được định nghĩa cụ thể trong bản mô tả này nên được hiểu với các nghĩa mà sẽ được người có kỹ năng trong lĩnh vực này hiểu dựa trên phần mô tả và nội dung ở đây. Tuy nhiên, khi được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ dẫn tới nghĩa trái ngược, các thuật ngữ sau đây có nghĩa đã nêu và các quy ước sau đây được tuân thủ.

Trong các nhóm, các gốc hoặc các nhóm được định nghĩa dưới đây, số nguyên tử cacbon thường được chỉ rõ trước nhóm, ví dụ, C₁₋₆-alkyl chỉ nhóm hoặc gốc alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thông thường trong các nhóm như HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (xyano), HOOC, F₃C hoặc các nhóm tương tự, người có kỹ năng có thể thấy được (các) điểm gắn của gốc vào phân tử từ các hóa trị tự do của chính nhóm đó. Đối với các nhóm kết hợp chứa hai hoặc nhiều nhóm phụ, nhóm phụ gọi tên cuối cùng sẽ là điểm gắn gốc, ví dụ, phần tử thể "aryl-C₁₋₃-alkyl" chỉ nhóm aryl mà gắn vào nhóm C₁₋₃-alkyl, phần sau của nhóm này gắn với nhân hoặc với nhóm mà phần tử thể này được gắn vào.

Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế được minh họa ở dạng tên hóa học và dưới dạng công thức trong trường hợp có sự khác nhau bất kỳ thì sẽ ưu tiên sử dụng công thức.

Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức phụ để thể hiện liên kết mà gắn với phân tử nhân khi được định nghĩa.



Thuật ngữ "được thế" khi được sử dụng ở đây, có nghĩa rằng một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử chỉ định được thay thế bằng một lựa chọn từ nhóm chỉ định, với điều kiện rằng hóa trị bình thường của nguyên tử chỉ định này không vượt quá, và rằng việc thay thế này tạo ra hợp chất thích hợp.

Trừ khi được thể hiện cụ thể, trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, công thức hóa học và tên đã nêu sẽ bao gồm các dạng đồng phân (tautome) và tất cả các đồng phân lập thể, quan học và hình học (ví dụ, các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang, các đồng phân E/Z, v.v..) và các raxemat của chúng cũng như các hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt với tỷ lệ khác nhau, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của các dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên trong đó các đồng phân và các đồng phân đối ảnh này tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối được dùng của chúng và các solvat của chúng như các hydrat chẳng hạn bao gồm solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất này.

Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo sáng chế này hoặc các hợp chất trung gian có thể được điều chế thông qua việc tổng hợp không đối xứng, ví dụ bằng cách điều chế và sau đó phân tách các hợp chất là các chất đồng phân không đối quang thích hợp hoặc các hợp chất trung gian mà có thể phân tách được bằng các phương pháp đã biết (ví dụ bằng cách phân tách nhờ sắc ký hoặc kết tinh) và/hoặc bằng cách sử dụng các chất phản ứng không đối xứng, như các nguyên liệu ban đầu không đối xứng, các chất xúc tác không đối xứng hoặc các chất hỗ trợ không đối xứng.

Ngoài ra, người có kỹ năng trong lĩnh vực này cũng đã biết cách thức điều chế các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh từ các hỗn hợp raxemic tương ứng, như bằng cách phân tách nhờ sắc ký đối với các hỗn hợp raxemic tương ứng trên các pha cố định không đối xứng; hoặc phân giải hỗn hợp raxemic bằng cách sử dụng chất phân giải thích hợp, ví dụ bằng cách tạo thành muối ở dạng đồng phân không đối quang của hợp chất raxemic với các axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, sau đó phân giải các muối này và giải phóng hợp chất mong muốn từ muối này; hoặc bằng cách tạo dẫn xuất các hợp chất raxemic thích hợp bằng các chất phản ứng hỗ trợ không đối xứng có

hoạt tính quang học, sau đó phân tách chất đồng phân không đối quang và loại bỏ nhóm hỗ trợ không đối xứng này; hoặc bằng cách phân giải động học raxemat (ví dụ bằng cách phân giải bằng enzym); bằng cách kết tinh chọn lọc đối ảnh từ khối kết tụ của các tinh thể đối hình trong các điều kiện thích hợp; hoặc bằng cách kết tinh (phân đoạn) từ dung môi thích hợp với sự có mặt của chất hỗ trợ không đối xứng có hoạt tính quang học.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y tế phù hợp, thích hợp được sử dụng để tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và phù hợp tỷ lệ lợi ích/nguy cơ cho phép. Khi được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được mô tả trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit carboxylic; và các gốc tương tự.

Ví dụ, các muối này bao gồm các muối từ axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xitric, axit etansulfonic, axit formic, axit fumaric, axit gentisic, axit bromhydric, axit clohydric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-metyl-benzensulfonic, axit phosphoric, axit salixylic, axit suxinic, axit sulfuric, axit tartaric, và axit trifloroaxetic.

Các muối dược dụng khác có thể được tạo thành với các cation từ amoniac, L-arginin, canxi, 2,2'-iminobisetanol, L-lysin, magie, N-metyl-D-glucamin, kali, natri và tris(hydroxymetyl)-aminometan.

Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa nhóm bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng phản ứng của dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này với lượng vừa đủ axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ giống như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác với các axit nêu trên mà ví dụ hữu ích để tinh chế hoặc phân tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối trifloro axetat, các format) cũng là một phần của sáng chế.

Thuật ngữ halogen thường chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ " C_{1-n} -alkyl", trong đó n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 2, 3, 4, 5 hoặc 6, tốt hơn là 4 hoặc 6, một mình hoặc kết hợp với gốc khác chỉ gốc hydrocarbon không vòng, bão hòa, phân nhánh hoặc thẳng có từ 1 đến n nguyên tử cacbon. Ví dụ thuật ngữ C_{1-5} -alkyl bao gồm các gốc H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ và $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Thuật ngữ " C_{3-n} -xycloalkyl", trong đó n là số nguyên từ 4 đến n , một mình hoặc kết hợp với gốc khác chỉ gốc hydrocarbon vòng, bão hòa, không phân nhánh từ 3 đến n nguyên tử cacbon. Ví dụ thuật ngữ C_{3-7} -xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ "halo" được thêm vào nhóm "alkyl", "alkylen" hoặc "xycloalkyl" (bão hòa hoặc chưa bão hòa) là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như vậy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen được chọn trong số flo, clo hoặc brom, tốt hơn là flo và clo, được ưu tiên đặc biệt là flo. Các ví dụ bao gồm: H_2FC- , HF_2C- , F_3C- . Tương tự, thuật ngữ "halo" được thêm vào nhóm aryl (ví dụ, phenyl) chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen được chọn trong số flo, clo hoặc brom, tốt hơn là flo và clo, được ưu tiên đặc biệt là flo.

Thuật ngữ "carboxycyl" khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với gốc khác, chỉ cấu trúc vòng một, hai hoặc ba vòng bao gồm 3 đến 9 các nguyên tử cacbon và tùy ý chứa thêm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Thuật ngữ "carboxycyl" chỉ các hệ vòng bão hòa toàn toàn và bao gồm các hệ vòng dung hợp, bắc cầu và vòng xoắn.

Nhiều thuật ngữ trong số các thuật ngữ được đưa ra ở trên có thể được sử dụng nhiều lần trong định nghĩa của một công thức hoặc một nhóm và trong mỗi trường hợp sẽ có một trong số các nghĩa đã nêu trên, không phụ thuộc vào các trường hợp khác.

Sáng chế đề xuất các hợp chất mà có thể điều biến chức năng của TRPC6. Các phương pháp sử dụng các hợp chất này cũng được đề xuất. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào hoặc động vật bao gồm

việc dùng lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng ion được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào hoặc động vật bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng canxi đi vào được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào hoặc động vật bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế tái tổ chức hoặc thay đổi bộ khung tế bào được điều biến bởi TRPC6 trong hình thái tế bào. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào bao gồm việc dùng cho tế bào này lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào bao gồm việc dùng cho tế bào này lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào bao gồm việc dùng cho tế bào này lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế cả dòng đi vào và dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào bao gồm việc dùng cho tế bào này lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế sự gia tăng nồng độ canxi nội bào được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp điều biến chức năng của TRPC6 ở tế bào bao gồm việc dùng cho tế bào này lượng hữu hiệu hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế các thay đổi trong hình thái học của tế bào. Một số phương án nhất định cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chức năng của TRPC6 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chức năng của TRPC6 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6.

Một số phương án nhất định cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chức năng của TRPC6 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế cả dòng đi vào và dòng đi ra được điều biến bởi TRPC6. Một số phương án nhất định mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chức năng của TRPC6 ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất mà ức chế chức năng của TRPC6, trong đó hợp chất này ức chế dòng ion được điều biến bởi TRPC6. Lưu ý rằng việc ức chế một dòng cụ thể chỉ khả năng của hợp chất ức chế dòng này (ví dụ, dòng vào và/hoặc dòng ra) trong thử nghiệm in vitro hoặc an in vivo. Việc ức chế một dòng cụ thể trong thử nghiệm in vivo hoặc in vitro đóng vai trò làm đại diện cho một chức năng cụ thể của một hợp chất cụ thể.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn được điều biến bởi TRPC6 ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế trong đó mỗi trong số các biến số nêu trên được mô tả ở đây, ví dụ, trong phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn được điều biến bởi TRPC6 ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc dùng chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược, chất pha loãng hoặc chất pha loãng được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn được điều biến bởi TRPC6 ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm việc dùng chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược, chất pha loãng hoặc chất pha loãng được dụng, và rối loạn được điều biến bởi TRPC6 được chọn từ nhóm bao gồm phì đại tim, thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp, tăng huyết áp động mạch phổi, tăng huyết áp động mạch phổi tự phát, tình trạng tái hẹp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ nang, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), các rối loạn não do chấn thương gây ra, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, loạn dưỡng cơ, tiền sản giật và tăng huyết áp thai kỳ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm cầu thận phân đoạn khu trú, hội chứng hư thận, bệnh thận do đái tháo đường hoặc bệnh thận do đái tháo đường, suy thận, bệnh thận giai đoạn cuối, chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn

thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh ung thư, IPF (idiopathic pulmonary fibrosis – xơ hóa phổi tự phát), ARDS (acute respiratory disease syndrome – hội chứng bệnh hô hấp cấp tính), khí thũng và đái tháo đường.

Trừ khi được thể hiện cụ thể, trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, công thức hóa học và tên đã nêu sẽ bao gồm các dạng đồng phân (tautome) và tất cả các đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang, các đồng phân E/Z, v.v..) và các raxemat của chúng cũng như các hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt với tỷ lệ khác nhau, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của các dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên trong đó các đồng phân và các đồng phân đối ảnh này tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối dược dụng của chúng và các solvat của chúng như các hydrat chẳng hạn bao gồm solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất này.

Một số hợp chất trong Bảng 1 có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tautome. Sáng chế bao gồm phương pháp sử dụng tất cả các tautome này.

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất dược dụng các hợp chất theo sáng chế. "Dẫn xuất dược dụng" chỉ muối hoặc este dược dụng, hoặc hợp chất bất kỳ khác, khi được dùng cho bệnh nhân, có khả năng cung cấp (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất hữu ích cho sáng chế, hoặc sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý hoặc gốc có hoạt tính dược lý của chúng. Sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý sẽ được hiểu có nghĩa là hợp chất bất kỳ theo sáng chế có khả năng được chuyển hóa bằng enzym hoặc theo con đường hóa học. Chúng bao gồm, ví dụ, dẫn xuất được hydroxylat hóa hoặc oxy hóa của các hợp chất theo sáng chế.

Khi được sử dụng ở đây, "các muối dược dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất đã mô tả trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của chúng. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit carboxylic; và các nhóm tương tự. Ví dụ, các muối này bao gồm axetat, ascorbat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, edetat, camsylat, carbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulfonat, estolat esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat,

glycolylarsnilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulfonat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenylaxetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfamit, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulfonat, trietiodua, trifloroaxetat, amoni, benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain. Các muối được dụng khác có thể được tạo thành với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các nhóm tương tự. (Cũng xem tài liệu: Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa nhóm bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng phản ứng của các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này với lượng vừa đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác với các axit nêu trên mà ví dụ hữu ích để tinh chế hoặc phân tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối trifloro axetat, các format) cũng là một phần của sáng chế.

Ngoài ra, nằm trong phạm vi của sáng chế là việc sử dụng các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất mà, khi chuyển đổi hóa học đơn giản, chúng được cải biến để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Các chuyển đổi hóa học đơn giản bao gồm thủy phân, oxy hóa và khử. Cụ thể, khi tiền dược chất được dùng cho bệnh nhân, tiền dược chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất được mô tả ở trên, theo đó tạo ra tác dụng dược lý mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng được đánh dấu đồng vị. Dạng được đánh dấu đồng vị của hoạt chất của chế phẩm theo sáng chế là giống với chất có hoạt tính nêu trên nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của chất có hoạt tính nêu trên đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc các nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của nguyên tử nêu trên mà thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị mà có thể dễ dàng mua được trên thị trường và có thể kết hợp được vào trong hoạt chất của chế phẩm theo sáng chế theo các quy trình

đã được biết rõ, bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl , tương ứng. Hoạt chất của chế phẩm theo sáng chế, tiền dược chất của nó, hoặc muối dược dụng của nó chứa một hoặc nhiều đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế chỉ là các hợp chất mà được coi là “thích hợp về mặt hóa học” như được đánh giá bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hợp chất mà sẽ có “hóa trị thay đổi”, hoặc “carbanion” (nguyên tử cacbon có cặp điện tử không chia) không phải là các hợp chất được dự định sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong sáng chế.

Đối với tất cả các hợp chất được mô tả trên đây trong đơn này, trong nội dung mà danh pháp mâu thuẫn với cấu trúc, thì cần hiểu rằng các hợp chất này sẽ được định nghĩa bằng cấu trúc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm mục đích minh họa sáng chế.

Danh sách các từ viết tắt

AA	Axit axetic
ACN/MeCN	Axetonitril
aq.	Nước
BEH	Cột lai bắc cầu etylen
BOC	Tert-butyloxycarbonyl
°C	Nhiệt độ Celsius
CDI	Di(imidazol-1-yl)metanon
CPhos-3G-metan vòng chứa paladi sulfonat	Metansulfonato(2-dicyclohexylphosphino-2',6'- bis(dimethylamino)-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2- yl)paladi(II)
DCM	Diclorometan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMA	N,N-dimetylaxetamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DTAD	Di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylat

EE	Dietylete
eq	Đương lượng
ESI-MS	Đo phổ khối ion hóa phun điện tử
EtOH	Etanol
EtOAc/ EE	Etyl axetat
h	Giờ
H ₂	Hydro
H ₃ PO ₄	Axit phosphoric
HATU	N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)urani hexaflophosphat
HCl	Axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
MeOH	Metanol
min	Phút
MeI	Iodometan
mL	Mili lít
MS	Phổ khối
NaH	Natri hydrua
NaOH	Natri hydroxit
NMP	N-metyl-2-pyrolidinon
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
Pd/C	Paladi trên cacbon
PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II) diclorometan
Pd(OH) ₂	Paladi hydroxit
PE	Ete dầu mỏ
RP	Pha đảo
rt hoặc RT	Nhiệt độ trong phòng (khoảng 25°C)
SFC	Sắc ký chất lỏng siêu tới hạn
TBTU	Benzotriazolyl tetrametyuroni tetrafloborat
TFA	Axit trifloroaxetic

THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng trên SiO ₂
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten
Xphos 2 nd Gen.	Clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II)
TPP	Triphenylphosphin

Các phương pháp tổng quát: Trừ khi được lưu ý khác đi, tất cả các phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 25°C), trong khí trơ (ví dụ, Argon, N₂), và trong các điều kiện khan. Tất cả các hợp chất này đều được phân tích đặc tính bằng ít nhất là một trong số các phương pháp sau: ¹H NMR, HPLC, MS, HPLC-MS, hoặc điểm nóng chảy.

Thông thường, tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) hoặc HPLC-MS. Các sản phẩm trung gian và sản phẩm được tinh chế sử dụng ít nhất một trong số các phương pháp sau đây:

Sắc ký nhanh trên silicagel, tái kết tinh, HPLC không đối xứng sử dụng chất lỏng siêu tới hạn (SCF - Super Critical Fluid) sử dụng cột RegisPack 3,0 x 25,0 cm, rửa giải bằng hỗn hợp đẳng dòng của MeOH, isopropylamin (IPA), và cacbon dioxit siêu tới hạn ở 125 bar; 80 mL/min, và/hoặc HPLC pha đảo sử dụng việc rửa giải bằng cột bán điều chế C18 với chế độ gradient như sau:

- MeCN + 0,1% TFA và H₂O + 0,1% TFA,
- MeCN + 0,1% axit formic và H₂O + 0,1% axit formic, hoặc
- MeCN và H₂O chứa NH₄HCO₃ 2,5 mM
- MeCN và H₂O + 0,1% TFA,
- MeCN và H₂O + 0,1% NH₃,
- MeCN và H₂O và 0,1% TFA
- MeCN và H₂O và 0,1% NH₃

Số liệu phân tích

Số liệu phổ khối (MS - Mass Spectrometry) được thông báo cho khối lượng đã quan sát (ví dụ, [M+H]⁺). Phương pháp HPLC được sử dụng để phân tích đặc tính các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2. Các phương pháp HPLC

Phương pháp	Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min.)	Cột
			Thời gian (min)	%A	%B		
A	0,1% axit formic trong nước	0,1% axit formic trong MeCN	0	95,0	5,0	0,8	BEH 2,5x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μm
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Phương pháp này được sử dụng trong toàn bộ phần còn lại của bảng trong phần này cho số liệu về ESI-MS và thời gian lưu.

Nếu HPLC-MS khác được sử dụng, nó sẽ được nêu rõ trong nội dung.

Phương pháp 1

Chế độ ion ESI+/- . Cột: CSH C18 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μm . Gradient: 90%A đến 100%B trong 1,19 phút được giữ ở 100%B đến 1,70 phút. Tốc độ dòng 0,8 mL/min. A= (95% nước + 5% axetonitril + 0,05% axit formic) B=(axetonitril + 0,05% axit formic).

Phương pháp 2

Chế độ ion ESI+/- . Cột: BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μm . Gradient: 90%A đến 100%B trong 4,45 phút được giữ ở 100%B đến 4,58 phút. Tốc độ dòng 0,8 mL/min. A= (95% nước + 5% axetonitril + 2,5mM amoni bicarbonat) B=(axetonitril).

Phương pháp 3

Chế độ ion ESI+/- . Cột: BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7 μm . Gradient: 90%A đến 95%B trong 1,19 phút được giữ ở 95%B đến 1,70 phút. Tốc độ dòng 0,8 mL/min. A= (95% nước + 5% axetonitril + 2,5mM amoni bicarbonat) B=(axetonitril).

Phương pháp 4

Chế độ ion ESI+/- . Cột: HSS T3 2,1x100mm, đường kính hạt 1,8 μm . Gradient: 100%A giữ trong 1,00 phút, 100%A đến 95%B trong 4,50 phút được giữ ở 100%B đến 4,91

phút. Tốc độ dòng 0,6 mL/min. A= (95% nước + 5% axetonitril + 0,05% axit formic)
B= (axetonitril + 0,05% axit formic).

Phương pháp 5

Chế độ ion ESI+/- . Cột: CSH C18 2,1x50mm, đường kính hạt 1,7 μ m: Gradient:90%A đến 100%B trong 4,45 phút được giữ ở 100%B đến 4,58 phút. Tốc độ dòng 0,8mL/min.
A= (95% nước + 5% axetonitril + 0,05% axit formic) B=(axetonitril + 0,05% axit formic).

Phương pháp 6

Chế độ ion ESI+/- . Cột: HSS T3 2,1x100mm, đường kính hạt 1,8 μ m. Gradient: 95%A đến 100%B trong 3,65 phút, được giữ ở 100%B đến 4,95 phút. Tốc độ dòng 0,6 mL/min. Nhiệt độ cột 60°C. A= (95% nước + 5% axetonitril + 0,05% axit formic) B= (axetonitril + 0,05% axit formic).

Phương pháp 7 (Nhiệt độ cột 60°C)

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min.)	Cột
0,1% TFA trong nước	ACN	Thời gian (min)	%A	%B		Sun fire C18_3,0 x 30 mm, đường kính hạt 2,5 μ m,
		0	97,0	3,0	2,2	
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

Phương pháp 8 (Nhiệt độ cột 40°C)

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min.)	Cột
Cacbon đioxit siêu tới hạn	EtOH 20 mM NH ₃	Thời gian (min)	%A	%B	4,0	CHIRAL ART® Cellulose SC_4,6 x 250 mm_ đường kính hạt 5 μ m
		0	60	40		

		10	60	40		
--	--	----	----	----	--	--

Phương pháp 9

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min.)	Cột
0,1% TFA trong nước	ACN 0,08% TFA	Thời gian (min)	%A	%B	1,5	Sun fire C18_3,0x 30 mm, đường kính hạt 2,5 μ m
		0	95,0	5,0		
		1,3	0,0	100,0		
		1,5	0,0	100,0		
		1,6	95,0	5,0		

Phương pháp 10 (Nhiệt độ cột 60°C)

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min.)	Cột
0,1% TFA trong nước	ACN	Thời gian (min)	%A	%B		Zorbax Stable Bond C18_3,0 x 30 mm, đường kính hạt 1,8 μ m,
		0	97,0	3,0	2,2	
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

Phương pháp 11

Pha di động A	Pha di động B	Gradient	Dòng (mL/min)	Cột	T°
------------------	---------------------	----------	------------------	-----	----

0,1% NH ₃ trong nước	ACN	Thời gian (min)	%A	%B		XBridge C18_3,0 x 30 mm, đường kính hạt 2,5 μ m	60°C
		0	97,0	3,0	2,2		
		0,2	97,0	3,0	2,2		
		1,2	0,0	100,0	2,2		
		1,25	0,0	100,0	3,0		
		1,4	0,0	100,0	3,0		

Phương pháp 12

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min)	Cột	T°
0,1% TFA trong nước	ACN	Thời gian (min)	%A	%B		Sun fire C18_2,1 x 30 mm, đường kính hạt 2,5 μ m	60°C
		0	99,0	1,0	1,5		
		0,02	99,0	1,0	1,5		
		1,00	0,0	100,0	1,5		
		1,10	0,0	100,0	1,5		

Phương pháp 13

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min)	Cột	T°
0,1% NH ₃ trong nước	ACN	Thời gian (min)	%A	%B		XBridge C18_3,0 x 30 mm, đường kính hạt 2,5 μ m	60°C
		0	95,0	5,0	1,5		
		1,3	0,0	100,0	1,5		
		1,5	0,0	100,0	1,5		
		1,6	95	5,0	1,5		

Phương pháp 14

Pha di động A	Pha di động B	Gradient			Dòng (mL/min)	Cột	T°
0,5% H ₃ PO ₄ trong nước	0,5% H ₃ PO ₄ trong ACN	Thời gian (min)	%A	%B		Halo C18_4,6 mm x 15 cm, đường kính hạt 2,7 µm	15°C
		0	95,0	5,0	1,2		
		1	95,0	5,0	1,2		
		4	70,0	30,0	1,2		
		5	62,5	37,5	1,2		
		7,5	61	39	1,2		
		10	2	98	1,2		
		12	2	98	1,2		

Các ví dụ tổng hợp

Các ví dụ sau đây mang tính minh họa, và như được biết bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, các chất phản ứng hoặc các điều kiện có thể được thay đổi nếu cần cho từng hợp chất cụ thể mà không cần tiến hành thử nghiệm thêm.

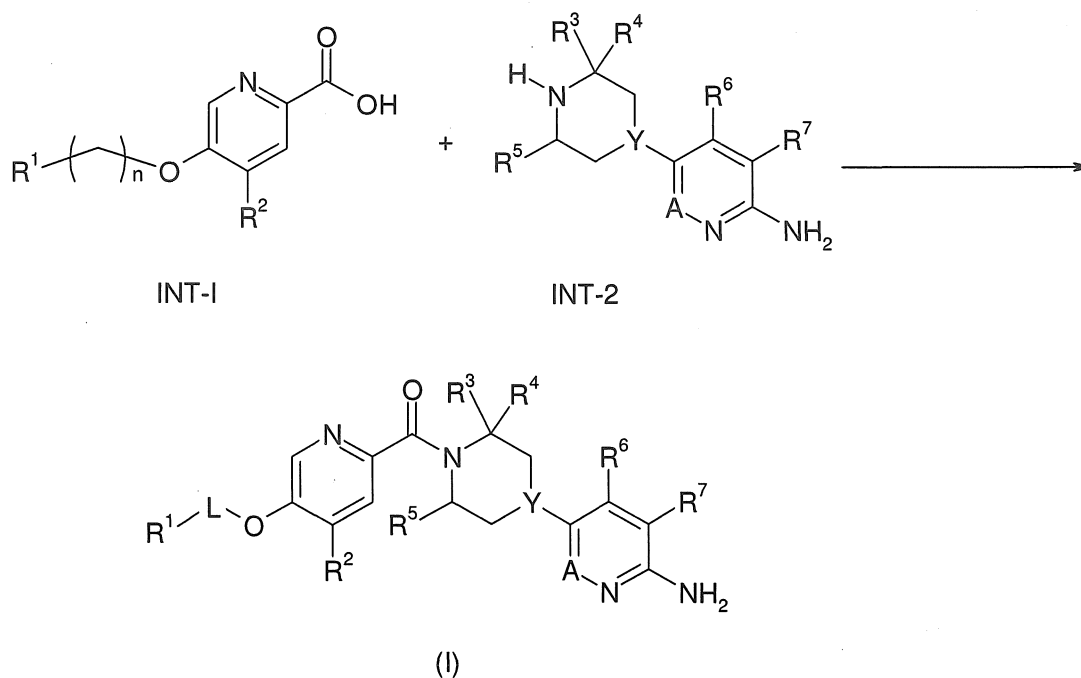
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng quát và các ví dụ được nêu dưới đây và các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Các điều kiện phản ứng và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi phụ thuộc vào các chất phản ứng được dùng. Trừ khi được nêu rõ cụ thể, nếu không các dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các quy trình cụ thể được cung cấp trong phần các ví dụ tổng hợp. Các sản phẩm trung gian được sử dụng trong các quy trình tổng hợp dưới đây có thể mua được trên thị trường hoặc có thể dễ dàng điều chế được bằng các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tiến trình phản ứng có thể được theo dõi bằng các phương pháp thông thường như sắc ký lớp mỏng (TLC - Thin Layer Chromatography) hoặc phổ khối sắc ký lỏng cao áp (HPLC-MS - high pressure liquid chromatography-mass spec). Các sản phẩm trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã

biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm sắc ký cột, HPLC, TLC điều chế hoặc tái kết tinh.

Quy trình điều chế tổng quát

Các hợp chất theo sáng chế thường được điều chế bằng phản ứng của sản phẩm trung gian là axit carboxylic có công thức INT-1 với sản phẩm trung gian là amin có công thức INT-2 trong các điều kiện thích hợp như được minh họa dưới đây trong Sơ đồ 1.

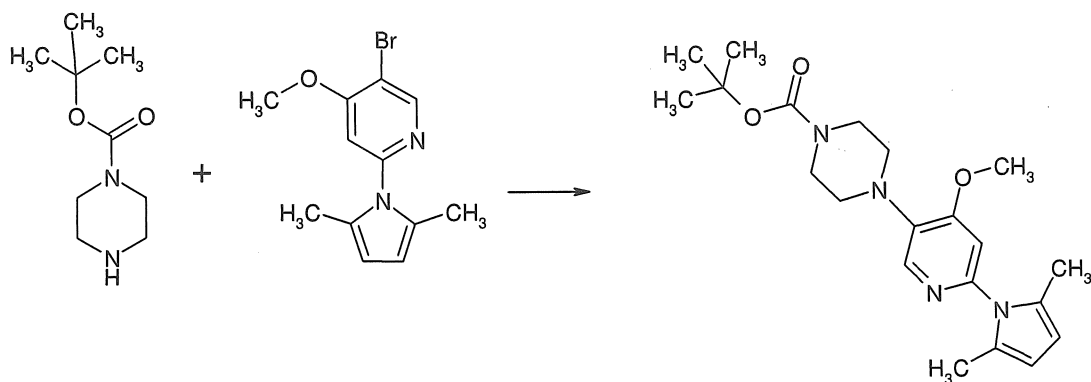
Sơ đồ 1



Các sản phẩm trung gian INT-1 và INT-2 là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc có thể điều chế được bằng các phương pháp được mô tả dưới đây. Các nhóm/các thuật ngữ R^1 đến R^7 , A, Y và L là như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I).

Tổng hợp các sản phẩm trung gian

Este tert-butyl của axit 4-[6-(2,5-Dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic

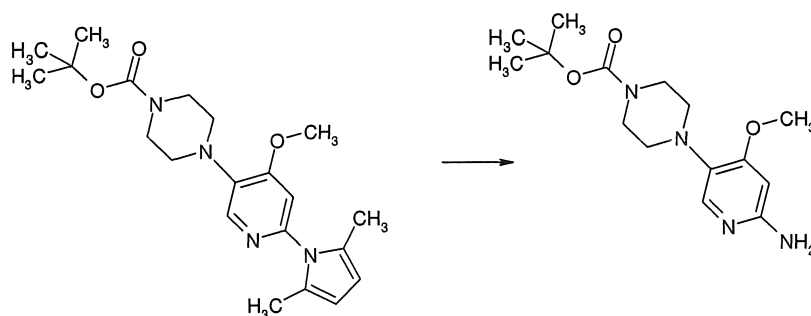


Bổ sung CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat và natri *tert*-butoxit (216 mg, 16,1 mmol) vào este *tert*-butyl của axit piperazin-1-carboxylic (1,0 g, 5,37 mmol) và 5-bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxi-pyridin (1,5 g, 5,37 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và loại khí bằng nitơ trong 5 min. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 10h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua lớp đệm silic oxit rửa giải bằng EtOAc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,1 g (88%)

R_t (HPLC): 1,15 min (Phương pháp 1)

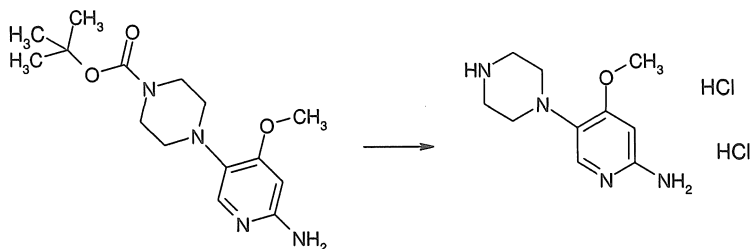
Este *tert*-butyl của axit 4-(6-Amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,64 g, 23,6 mmol) và trimetylamin (659 μ L, 4,73 mmol) vào este *tert*-butyl của axit 4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxi-pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (2,1 g, 4,73 mmol) trong EtOH (10 mL) và nước (5 mL) và khuấy ở 80°C trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tạo huyền phù trong DCM và lọc để loại bỏ các muối. Dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,07 g (73%)

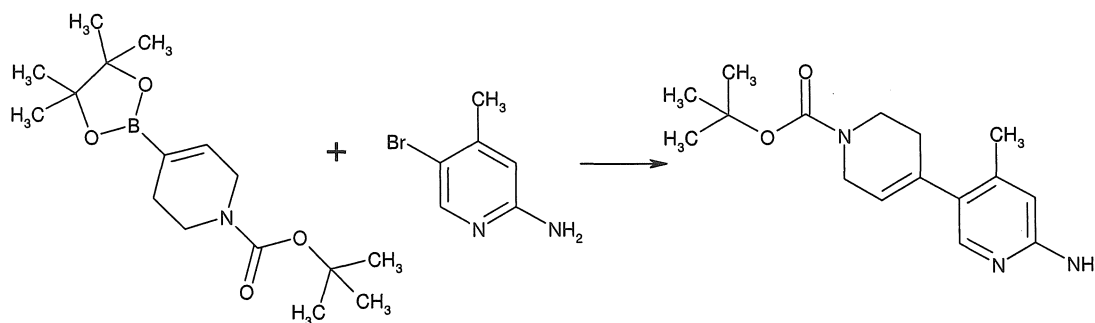
4-Metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (4,34 mL, 17,35 mmol) vào este tert-butyl của axit 4-(6-amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic (1,07 g, 3,47 mmol) trong DCM (12 mL) và khuấy ở RT trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 976 mg (định lượng)

Este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic

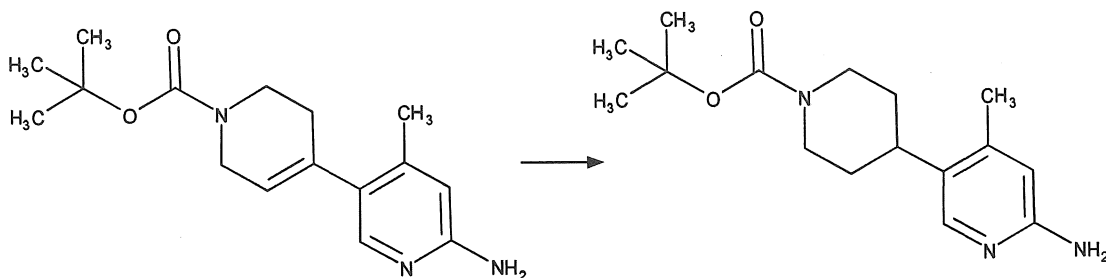


Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 2M (4,01 mL, 8,02 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (328 mg, 0,40 mmol) vào este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (1,24 g, 4,01 mmol) và 5-bromo-4-metyl-pyridin-2-ylamin (750 mg, 4,01 mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong 5 min và được khuấy trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Phản ứng này được pha loãng EtOAc và nước và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết lại bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,1 g (95%) ESI-MS: $m/z = 290$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $R_t(\text{HPLC})$: 1,82 min

(Phương pháp 2)

Este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic

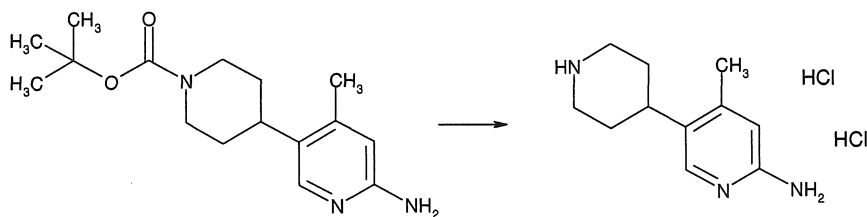


Bổ sung Pd/C (405 mg, 0,38 mmol) vào este tert-butyl của axit 6-amino-4-metyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (1,10 g, 3,80 mmol) trong MeOH (10 mL) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và được thổi bóng khí H₂. Phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 511 mg (46%) ESI-MS: $m/z = 292 (M+H)^+$ $R_t(\text{HPLC}): 1,80 \text{ min}$

(Phương pháp 2)

4-Metyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamin dihydroclorua

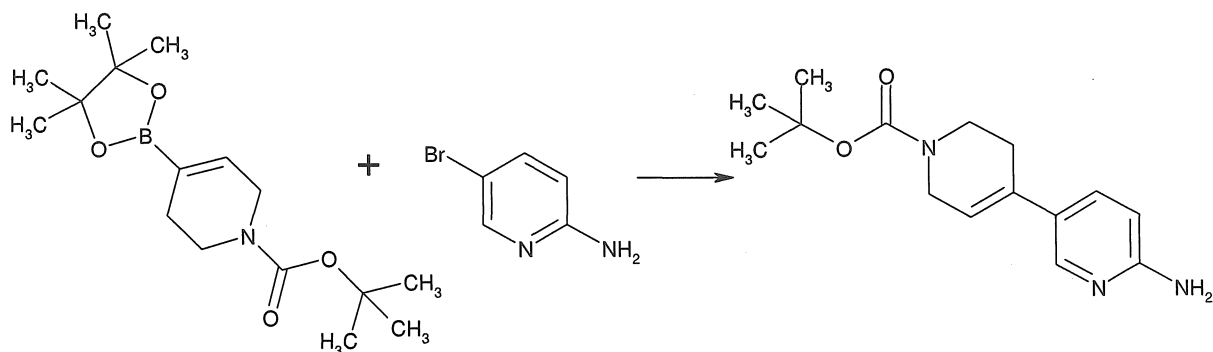


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (511 mg, 1,75 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 347 mg (75%) ESI-MS: $m/z = 192 (M+H)^+$ $R_t(\text{HPLC}): 0,36 \text{ min}$

(Phương pháp 2)

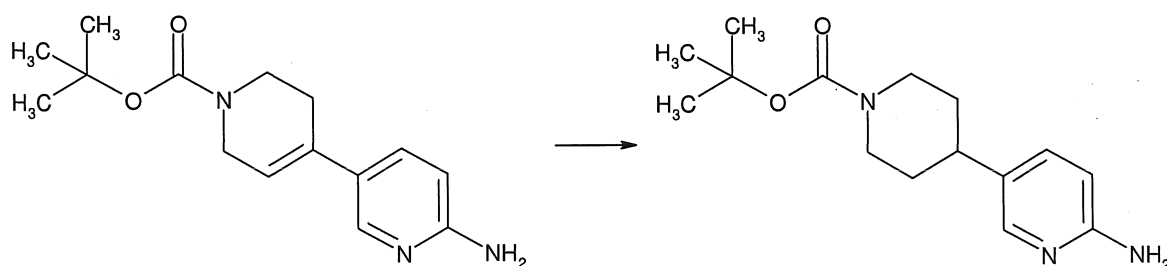
Este tert-butyl của axit 6-Amino-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic



Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 2M (2 mL, 4,00 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (449 mg, 0,55 mmol) vào este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (1,70 g, 5,50 mmol) và 5-bromo-pyridin-2-ylamin (1,00 mg, 5,78 mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong 5 min. và được khuấy ở 120°C trong 16 h. Tất cả các hợp chất bay hơi được bay hơi trong áp suất được giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha bình thường để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,2 g (79%)

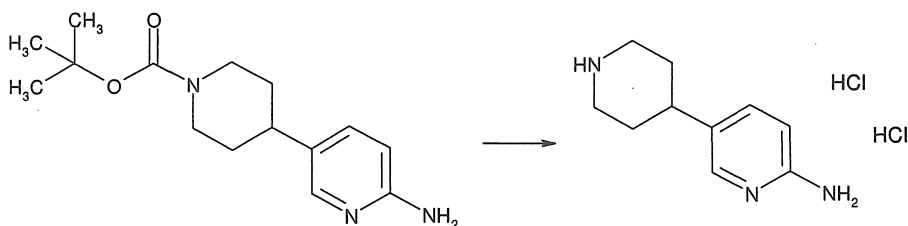
Este tert-butyl của axit 6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic



Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ trên cacbon (4,5 g, 32,4 mmol) vào este tert-butyl của axit 6-amino-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (45,0 g, 163,4 mmol) trong EtOH (1000 mL) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30PSI trong PARR SHAKER trong 16h. Phản ứng này được lọc qua Celite®. Dịch lọc được bay hơi trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 23,7 g (79%)

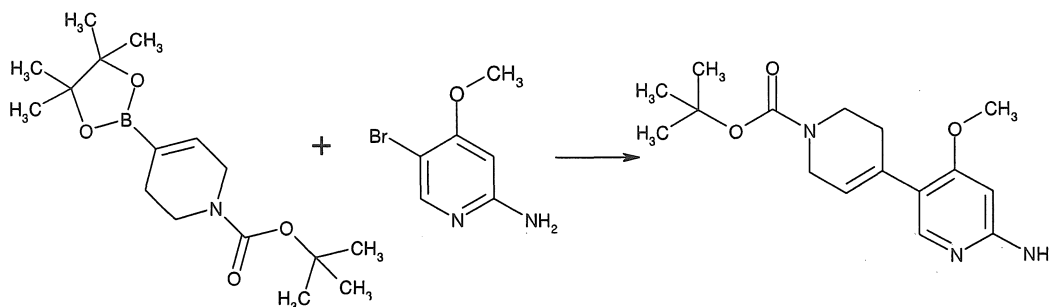
1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamin dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 6-amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (800 mg, 2,88 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 694 mg (96%)

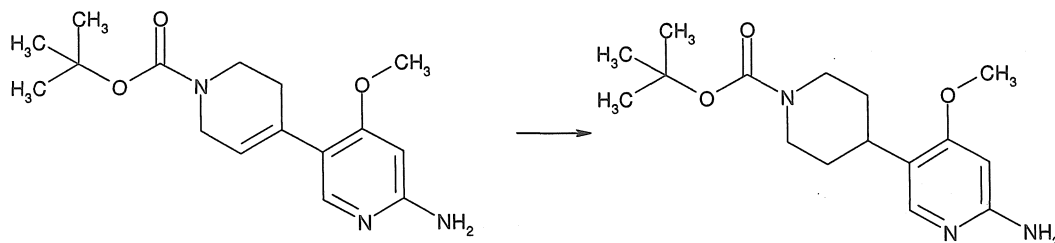
Este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metoxi-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic



Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 2M (2 mL, 148 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,93 g, 4,93 mmol) vào este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (10,0 g, 49,3 mmol) và 5-bromo-4-metoxi-pyridin-2-ylamin (15,2 g, 49,3 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong 5 min. và được khuấy ở 120°C trong 16 h. Tất cả các hợp chất bay hơi được bay hơi trong áp suất được giảm. Cặn được pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha bình thường để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,50 g (55%)

Este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic

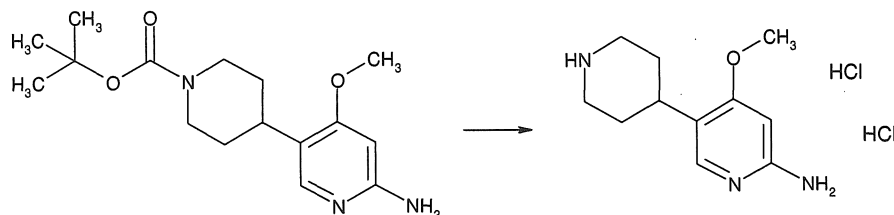


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (750 mg, 2,46 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

Hiệu suất: 715 mg (95%) ESI-MS: $m/z = 308$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,88 min

(Phương pháp 5)

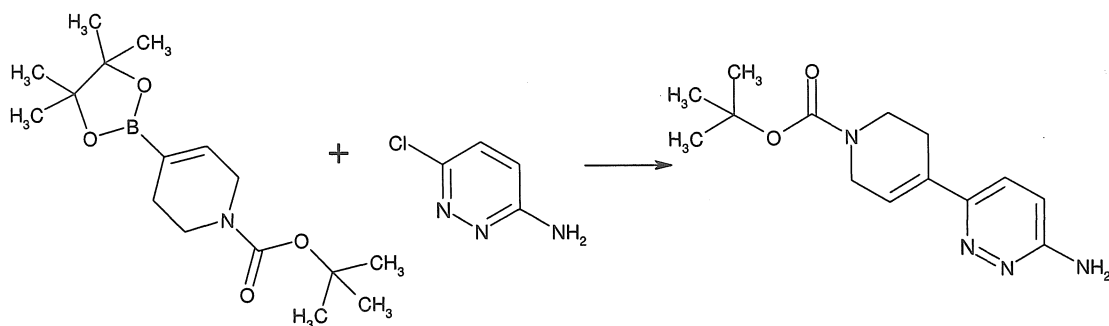
4-Metoxi-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-ylamin dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic (715 mg, 2,33 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 745 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 208$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,56 min (Phương pháp 6)

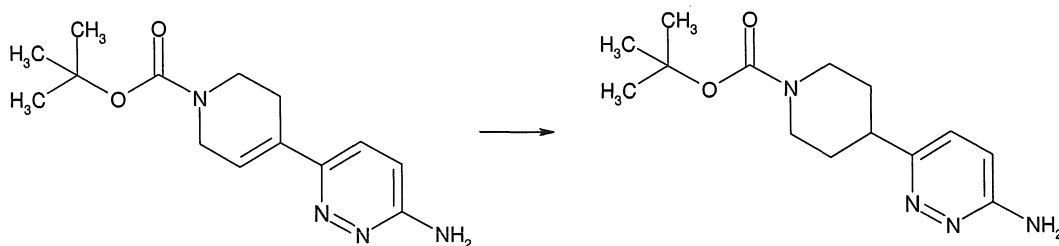
Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (977 mg, 3,16 mmol) và 6-cloro-pyridazin-3-ylamin (500 mg, 2,87 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metoxyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

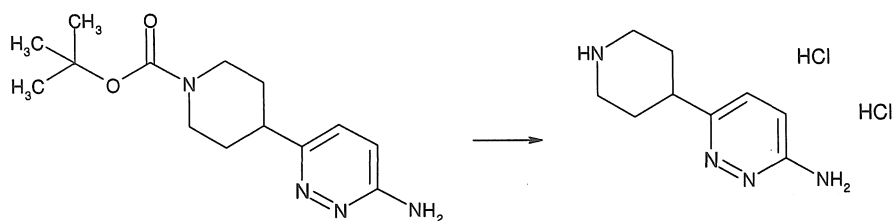
Hiệu suất: 590 mg (74,3%) ESI-MS: $m/z = 276$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,44 min (Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(6-amino-pyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (5,40 g, 19,5 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

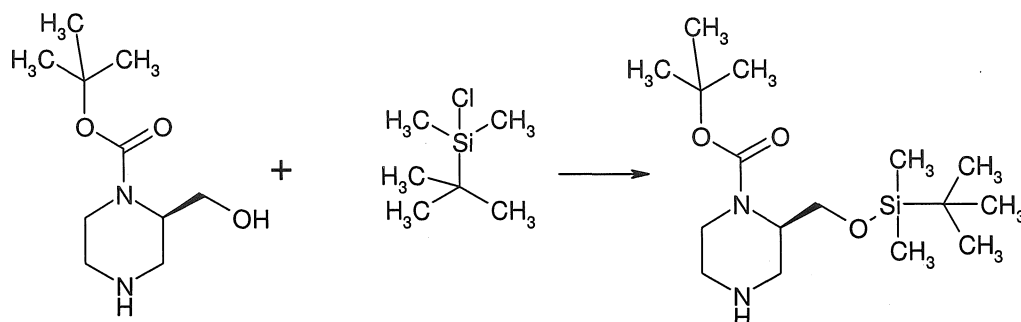
Hiệu suất: 3,93 g (72%) ESI-MS: $m/z = 279$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,38 min (Phương pháp 1)

6-Piperidin-4-yl-pyridazin-3-ylamin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(6-amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic (3,60 g, 12,9 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

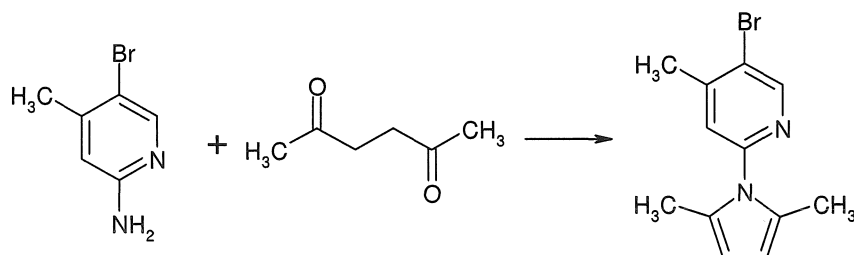
Hiệu suất: 2,30 g (định lượng) ESI-MS: $m/z = 179 (M+H)^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,32 min

(Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic

Bổ sung *tert*-butyl-cloro-dimetyl-silan (1,05 g, 6,94 mmol) và imidazol (944 mg, 13,9 mmol) vào este tert-butyl của axit (R)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic (1,00 g, 4,62 mmol) trong DMA (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

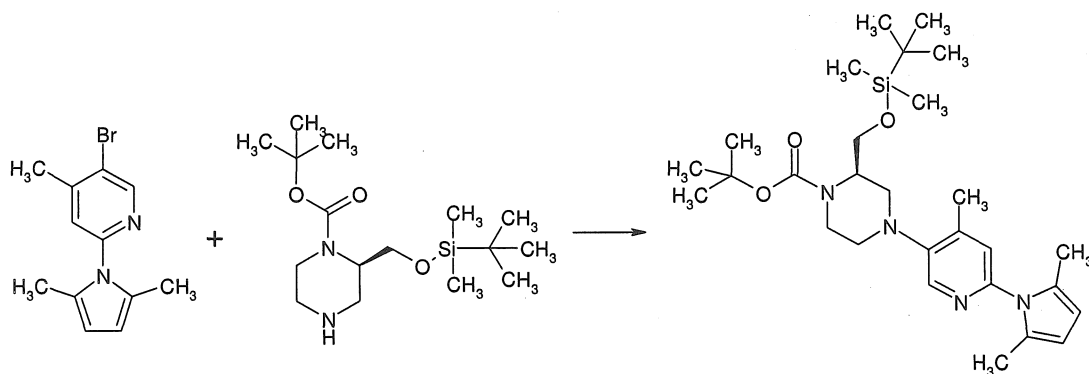
Hiệu suất: 1,45 g (95%)

5-Bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin

Bổ sung axit para toluen sulfonic (61,0 mg, 0,32 mmol) vào 5-bromo-4-metyl-pyridin-2-ylamin (2,00 g, 10,7 mmol) và hexan-2,5-dion (1,47 g, 12,8 mmol) trong toluen (50 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18h ở 140°C. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước và pha loãng trong EtOAc. Lốp chất hữu cơ sau khi tách được rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,68 g (95%)

Este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic

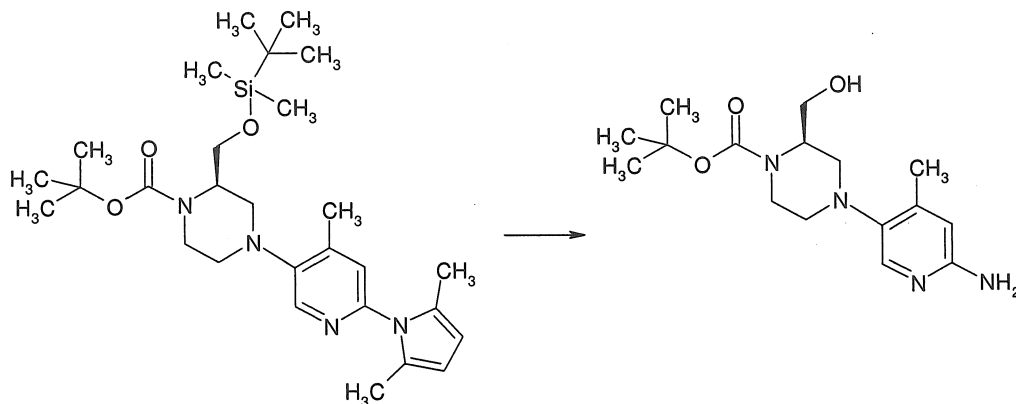


Bổ sung natri *tert*-butoxit (1,09 g, 11,3 mmol) và CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat (152 mg, 0,19 mmol) vào 5-bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin (1,00 g, 3,77 mmol) và este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic (1,25 g, 3,77 mmol) trong 1,4-dioxan (13 mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong 5 min, và được khuấy trong 18h ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua lớp đệm silicagel và được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,67 g (86%) ESI-MS: $m/z = 515$ (M+H)⁺ R_t(HPLC): 1,56 min

(Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit (R)-4-(6-Amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic



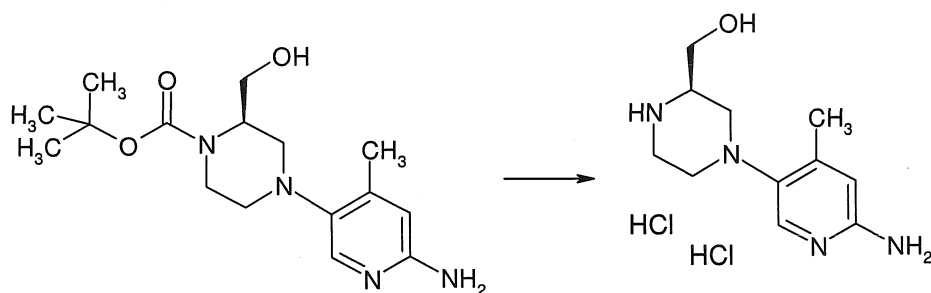
Hỗn hợp của este tert-butyl của axit (*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (1,67 g, 3,24 mmol), hydroxylamin hydroclorua (1,13 g, 16,2 mmol) và trimetylamin (452 μ l, 3,24 mmol) trong ethanol (10 mL) và nước (5 mL) được khuấy trong 18 h ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,67 g (86%)

R_t (HPLC): 0,66 min

(Phương pháp 3)

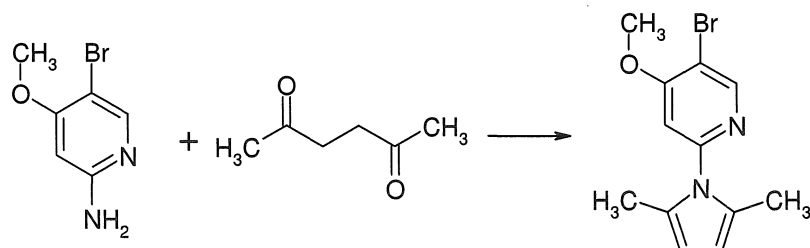
[(*R*)-4-(6-Amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (*R*)-4-(6-amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic (450 mg, 1,40 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 412 mg (định lượng)

5-Bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxi-pyridin

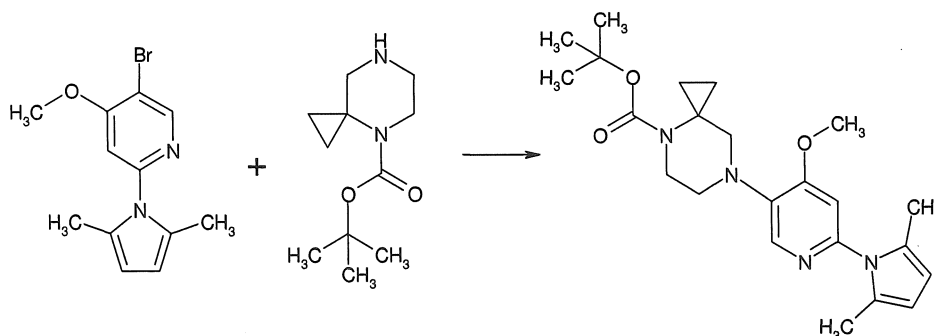


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (2,00 g, 9,85 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-methylpyridin.

Hiệu suất: 2,48 g, (90%) ESI-MS: $m/z = 283$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 2,13 min

(Phương pháp 5)

Este tert-butyl của axit 7-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-4,7-diaza-spiro[2,5]octan-4-carboxylic

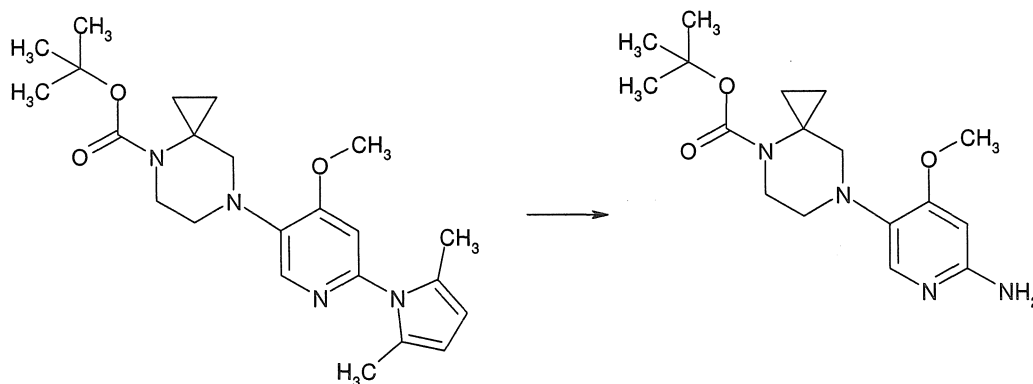


Bổ sung Cs_2CO_3 (4,35 g, 13,3 mmol) và CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat (359 mg, 0,45 mmol) vào 5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin (1,25 g, 4,45 mmol) và este tert-butyl của axit 4,7-diaza-spiro[2,5]octan-4-carboxylic (1,13 g, 5,34 mmol) trong 1,4-dioxan (13 mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong 5 min, và được khuấy trong 18h ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,51 g (82%) ESI-MS: $m/z = 413$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 2,69 min

(Phương pháp 5)

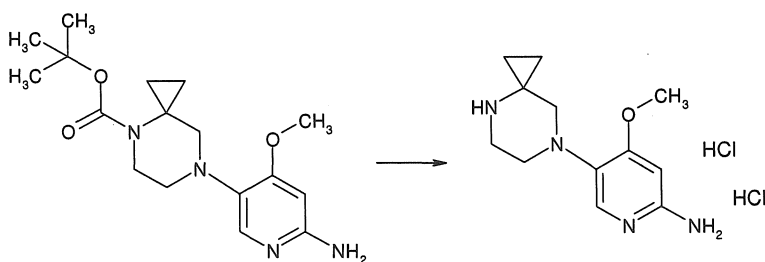
Este tert-butyl của axit 7-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]octan-4-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 7-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-4,7-diaza-spiro[2,5]octan-4-carboxylic (1,51 g, 3,66 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit (R)-4-(6-amino-4-methylpyridin-3-yl)-2-hydroxymethylpiperazin-1-carboxylic. Hiệu suất: 1,07 g (87%) ESI-MS: $m/z = 335$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,74 min

(Phương pháp 5)

5-(4,7-Diaza-spiro[2,5]oct-7-yl)-4-metoxypyridin-2-ylamin dihydroclorua

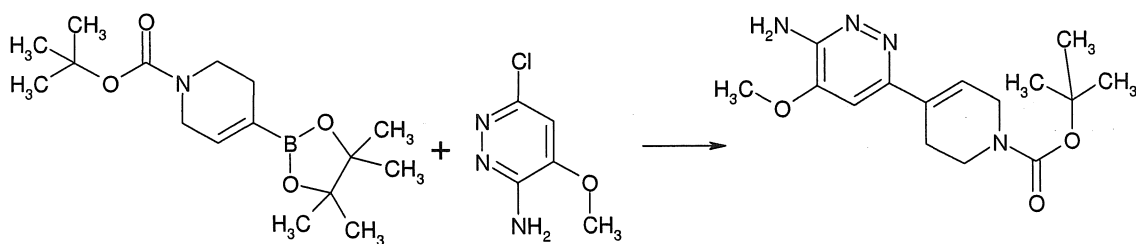


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 7-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]octan-4-carboxylic (1,07 g, 3,19 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 1,10 g (định lượng) ESI-MS: $m/z = 235$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,17 min

(Phương pháp 5)

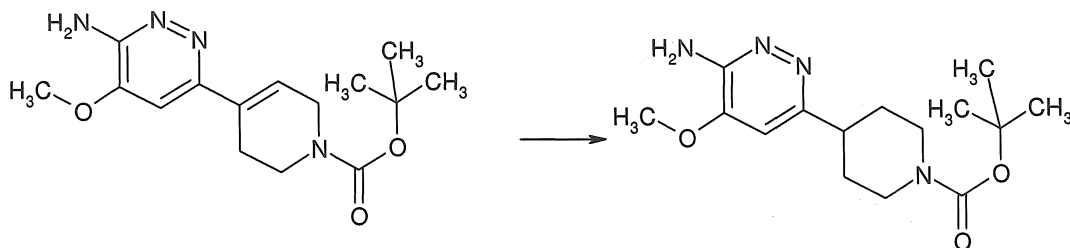
Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (1,74 g, 5,64 mmol) và 6-cloro-4-metoxypyridazin-3-ylamin (900 mg, 5,64 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihydro-2H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic

Hiệu suất: 787 mg (46%) ESI-MS: $m/z = 307$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,59 min (Phương pháp 5)

Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic

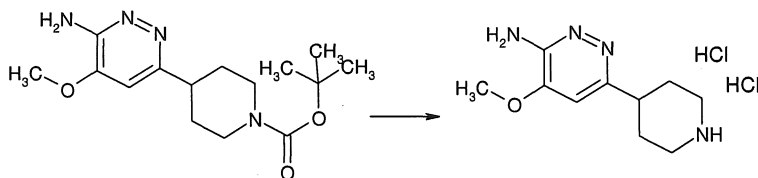


Bổ sung Pd/C (273 mg, 0,26 mmol) vào este tert-butyl của axit 4-(6-amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (785 mg, 2,56 mmol) trong MeOH (10 mL) và axit axetic (1mL) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và được thổi bóng khí H₂. Phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 513 mg (65%) ESI-MS: $m/z = 309$ (M+H)⁺ R_t(HPLC): 0,54 min

(Phương pháp 5)

4-Metoxypyridazin-3-ylamin dihydroclorua

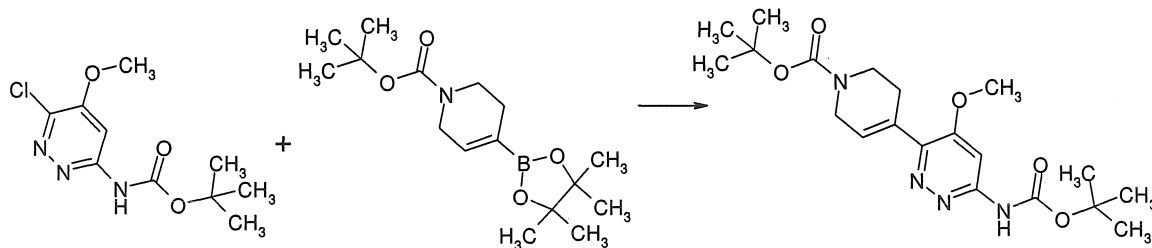


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(6-amino-5-metoxypyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic (510 mg, 1,65 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxypyridazin-3-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 514 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 209$ (M+H)⁺ R_t(HPLC): 0,14 min

(Phương pháp 5)

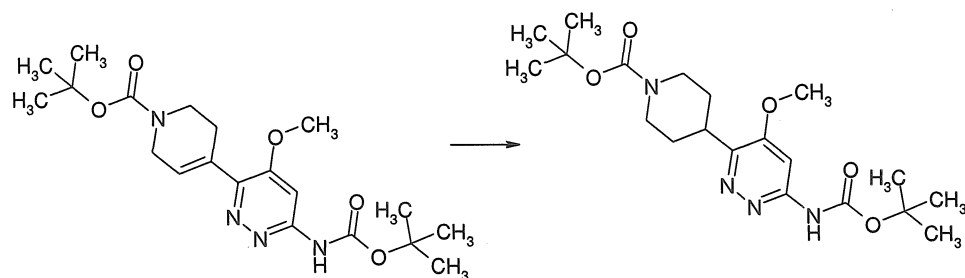
tert-Butyl 4-(6-([(tert-butoxy)carbonyl]amino)-4-metoxypyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (4,76 g, 20 mmol) và *tert*-butyl N-(6-cloro-5-metoxypyridazin-3-yl)carbammat (4,00 g, 20 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este *tert*-butyl của axit 6-amino-4-metoxy-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

Hiệu suất: 4,56 g (59%)

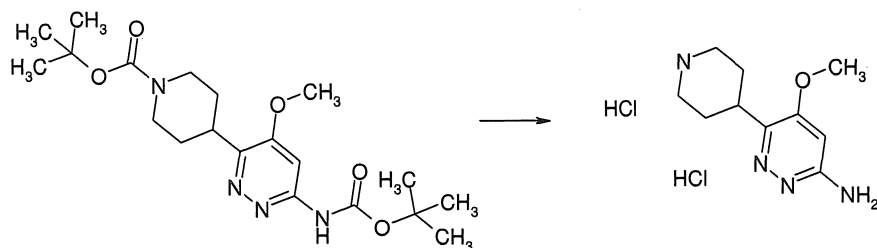
***tert*-Butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metoxypyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat**



Bổ sung Pd/C (1,18 g, 1,11 mmol) vào *tert*-butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metoxypyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (1,50 g, 3,69 mmol) trong MeOH (15 mL) trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí và sục bóng khí H₂ 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng Pd/C (0,3 g) và được khuấy ở 30°C trong 3h. Phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 1,42 g (94%)

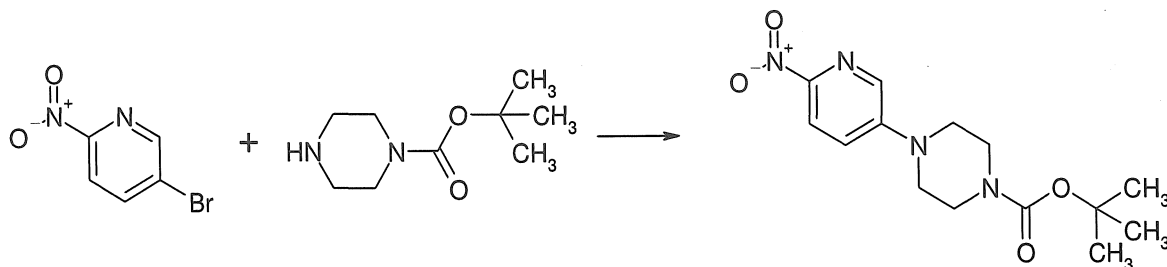
5-Metoxy-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ *tert*-butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metoxypyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,42 g, 3,48 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp 4-metoxy-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 0,99 g (định lượng)

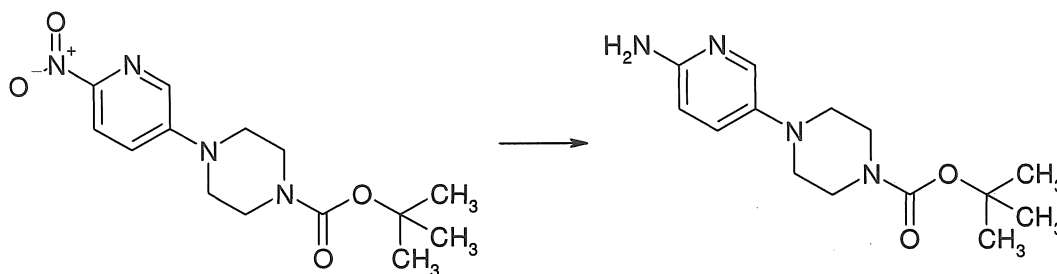
Este *tert*-butyl của axit 4-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



5-Bromo-2-nitro-pyridin (5,00 g, 24,63 mmol) và este tert-butyl của axit piperazin-1-carboxylic (13,7 g, 73,9 mmol) trong NMP (50 mL) được khuấy trong 3 h ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước. Kết tủa được lọc, rửa bằng nước và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 6,80 g (90%)

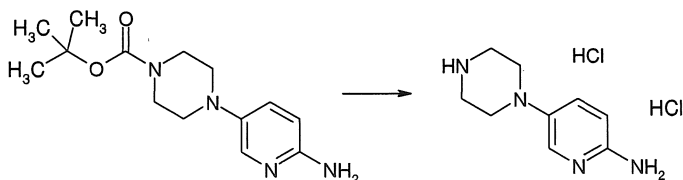
Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



Este tert-butyl của axit 4-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic (2,00 g, 65,9 mmol) và Pd/C (200 mg) trong etanol được khuấy bằng bóng H₂ trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 1,90 g (định lượng)

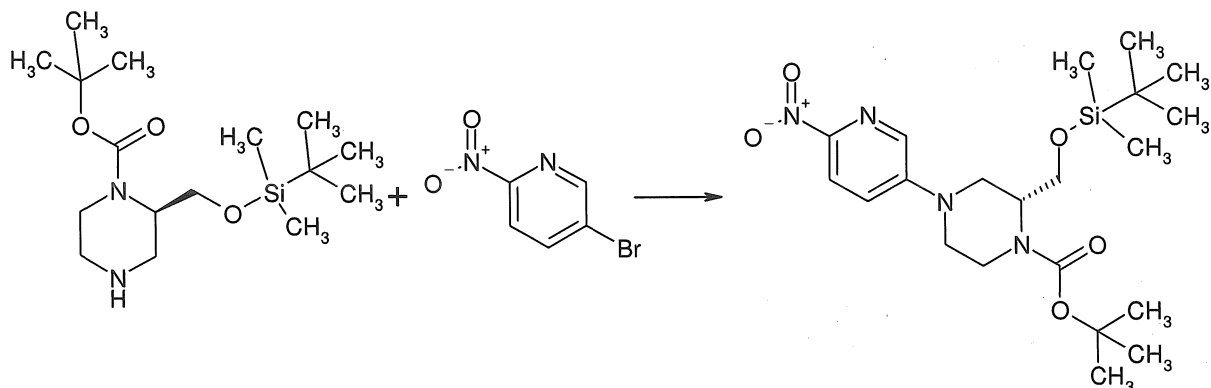
5-Piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua



Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic (2,50 g, 8,98 mmol) trong DCM (30 mL) và HCl 4M trong 1,4-dioxan (11,2 mL, 44,9 mmol) được khuấy trong 16 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và rửa bằng ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,23 g (99%)

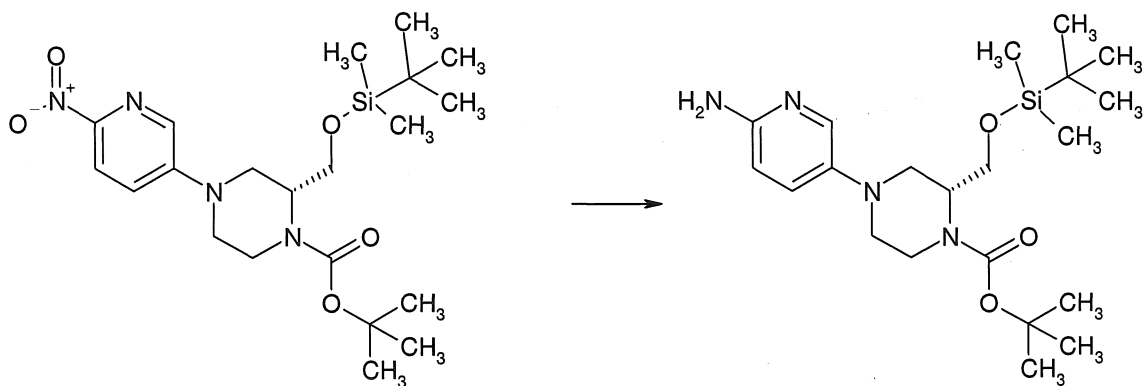
Este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung Cs_2CO_3 (4,44 g, 13,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (208 mg, 0,23 mmol) và Xantphos (263 mg, 0,45 mmol) vào este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic (1,50 g, 4,54 mmol) và 5-bromo-2-nitropyridin (1,00 g, 4,93 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 24 h, lọc qua Celite®, và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

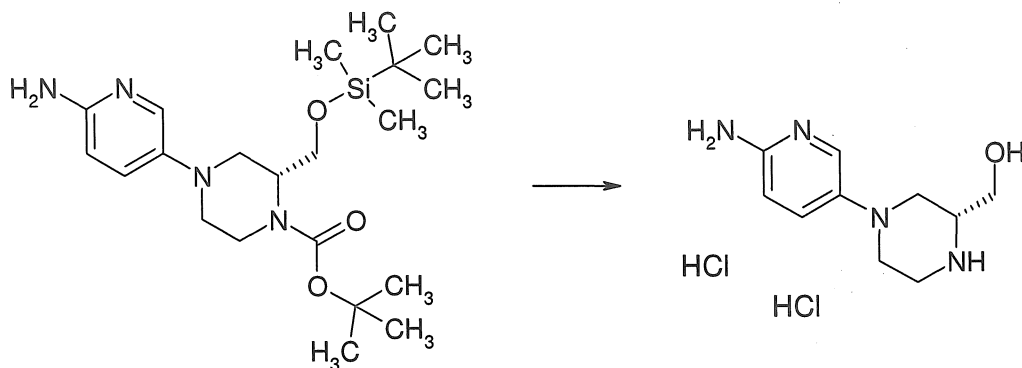
Hiệu suất: 1,35 g (66%) ESI-MS: $m/z = 453$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 1,31 min (Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit (R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic



(R)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic este tert-butyl của axit (1,35 g, 2,98 mmol) và Pd/C (317 mg, 0,15 mmol) trong metanol (20 mL) được khuấy bằng bóng khí H_2 trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite®, rửa bằng metanol, và dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm. Hiệu suất: 1,26 g (định lượng)

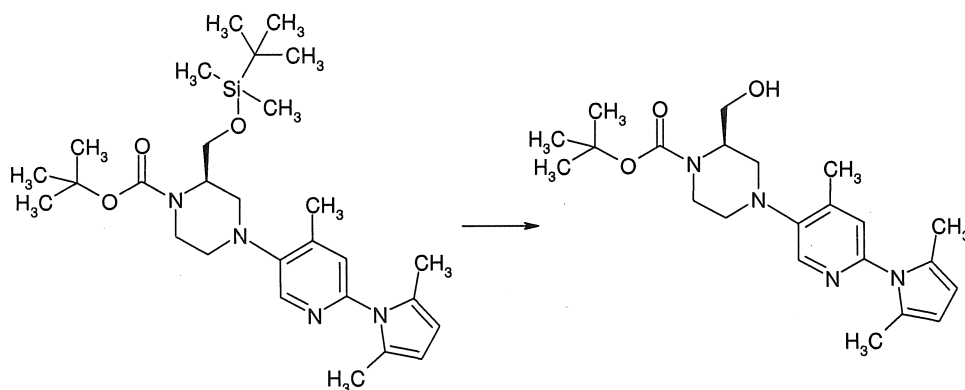
[(R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol dihydroclorua



Este tert-butyl của axit (*R*)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic (1,26 g, 2,98 mmol) trong DCM (10 mL) và HCl 4M trong 1,4-dioxan (7,5 mL, 30,0 mmol) được khuấy trong 1 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm, tạo huyền phù đặc trong ete, lọc và rửa bằng ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 838 mg (định lượng)

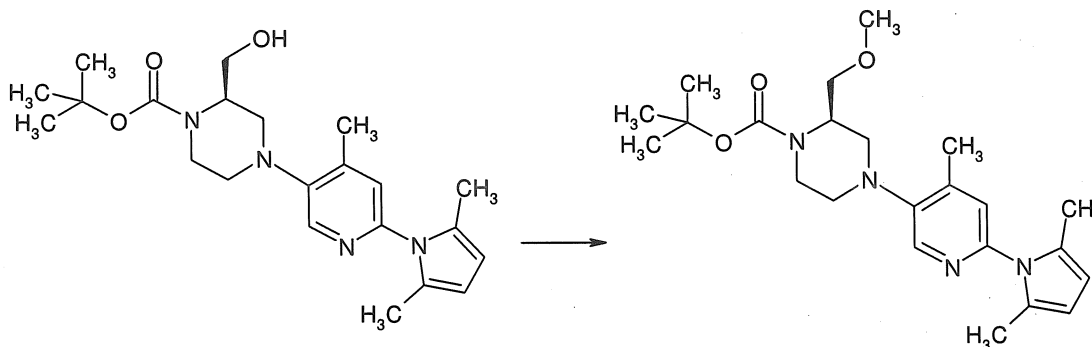
Este tert-butyl của axit (*R*)-4-[6-(2,5-Dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung tetrabutylamoni florua (16,1 mL, 16,1 mmol) vào este tert-butyl của axit (*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (8,56 g, 16,1 mmol) trong THF (100 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 6,10 g (91%) ESI-MS: $m/z = 417$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,98 min (Phương pháp 1)

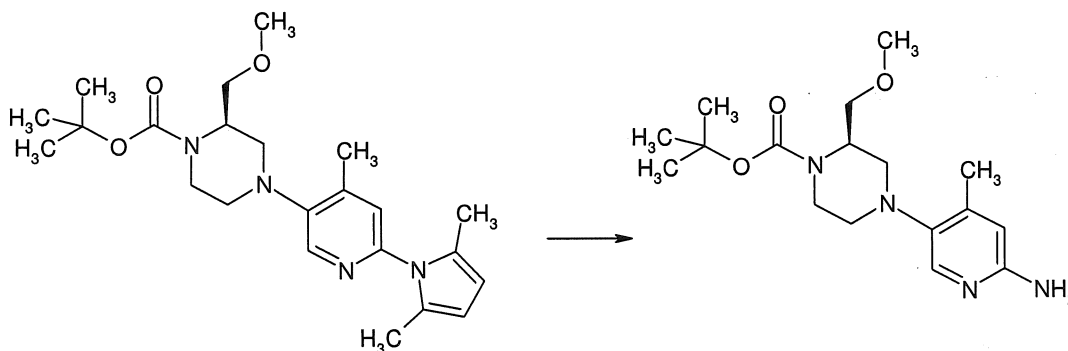
Este tert-butyl của axit (R)-4-[6-(2,5-Dimetyl 4 -pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung NaH 60% (230 mg, 5,76 mmol) vào este tert-butyl của axit (R)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin-3-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic (2,00 g, 4,80 mmol) và metyl iodua (915 mg, 7,20 mmol) trong DMA (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h ở rt và rửa bằng nước. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc, Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

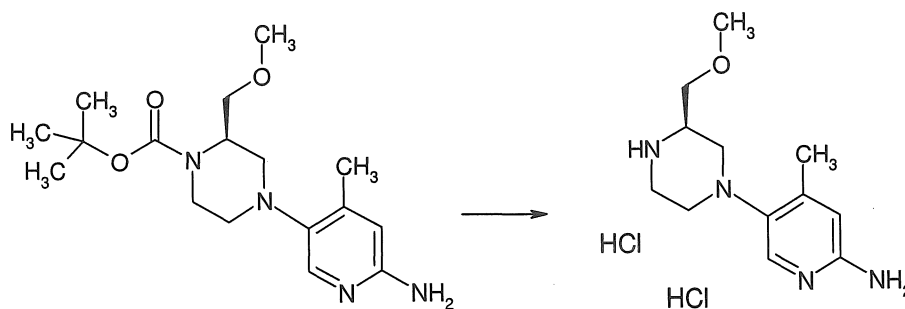
Hiệu suất: 1,80 g (87%) ESI-MS: $m/z = 431$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 1,12 min (Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit (R)-4-(6-Amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic



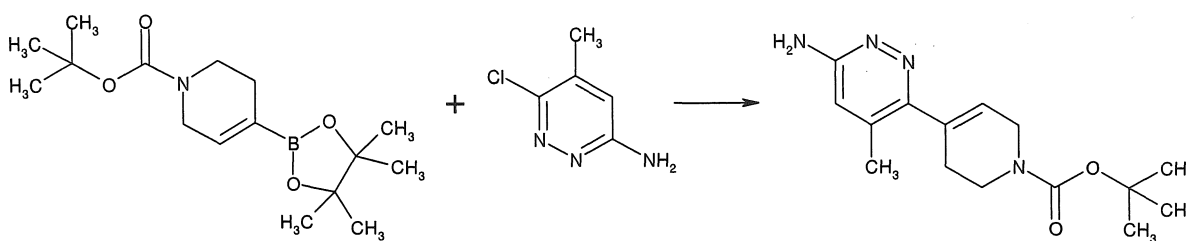
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (R)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metylpyridin-3-yl]-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic (1,80 g, 4,18 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit (R)-4-(6-amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic.

Hiệu suất: 1,07 g (87%) ESI-MS: $m/z = 353$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 0,44 min (Phương pháp 1)

5-((R)-3-Metoxymetyl-piperazin-1-yl)-4-metyl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (R)-4-(6-amino-4-metyl-pyridin-3-yl)-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic (440 mg, 1,25 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

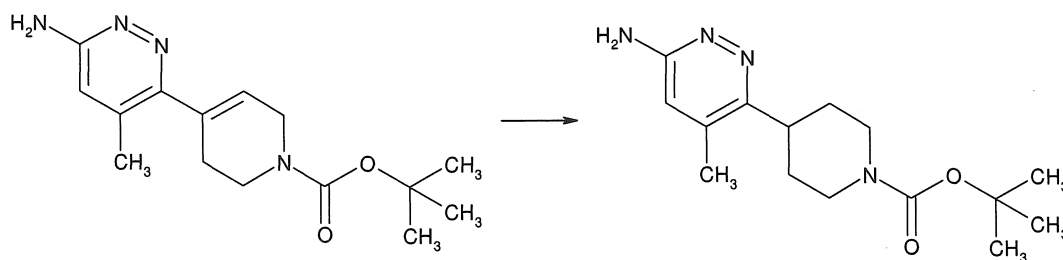
Hiệu suất: 406 mg (định lượng)

Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (538 mg, 1,74 mmol) và 6-cloro-5-metyl-pyridazin-3-ylamin (250 mg, 1,74 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-Amino-4-metyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

Hiệu suất: 326 mg (65%) ESI-MS: $m/z = 292$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,51 min

(Phương pháp 5)

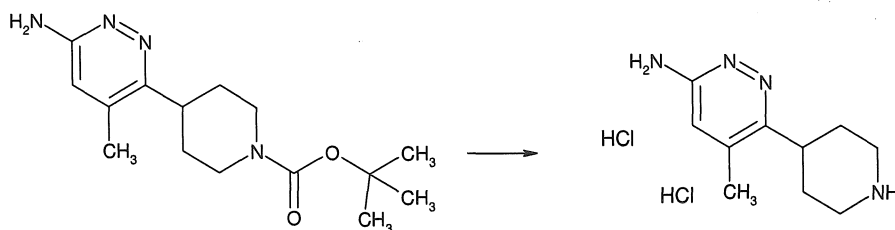
Este tert-butyl của axit 4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(6-amino-4-methyl-pyridazin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (326 mg, 1,12 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

Hiệu suất: 289 mg (88%) ESI-MS: $m/z = 293$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,60 min

(Phương pháp 5)

5-Metyl-6-piperidin-4-yl-pyridazin-3-ylamin dihydroclorua

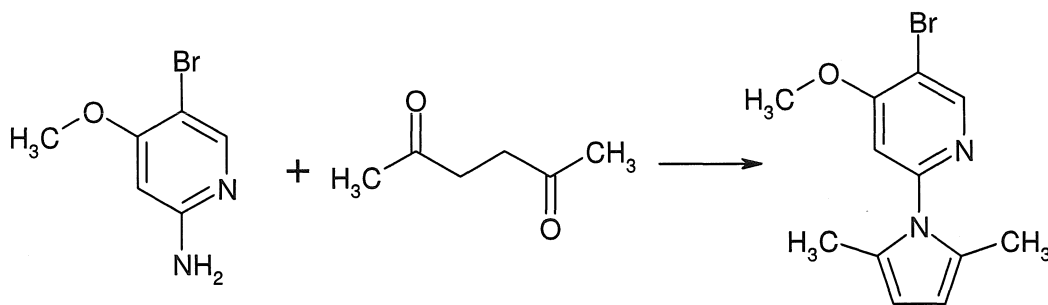


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 4-(6-amino-4-methyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylic (175 mg, 0,60 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 154 mg (97%) ESI-MS: $m/z = 193$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,46 min

(Phương pháp 2)

5-Bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin

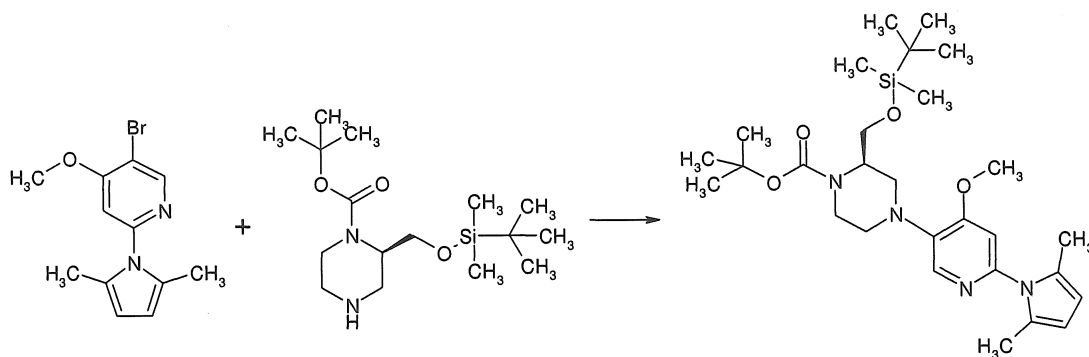


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (10,6 g, 52,1 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 5-bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metyl-pyridin.

Hiệu suất: 14,0 g (96%) ESI-MS: $m/z = 283$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,93 min

(Phương pháp 3)

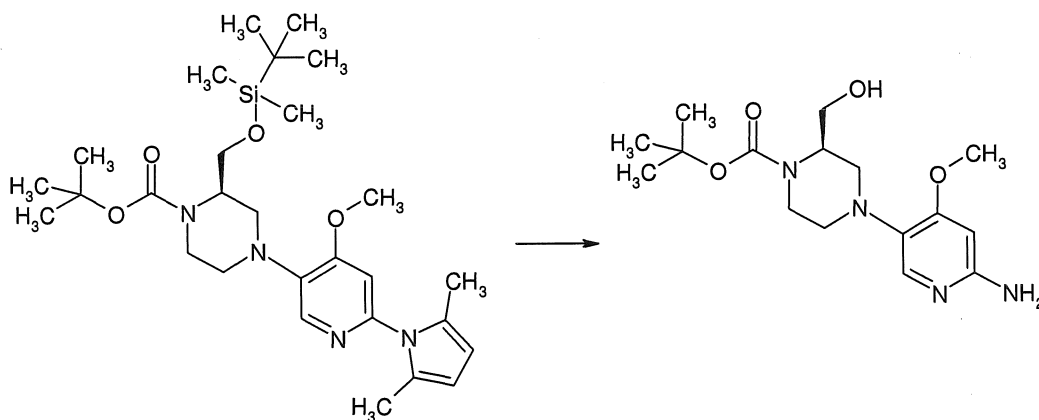
Este tert-butyl của axit (R)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung natri *tert*-butoxit (1,27 g, 13,2 mmol) và CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat (178 mg, 0,22 mmol) vào este *tert*-butyl của axit 5-Bromo-2-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin (1,24 g, 4,41 mmol) và (*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-piperazin-1-carboxylic (1,46 g, 4,41 mmol) trong 1,4-dioxan (13 mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong 5 min, và được khuấy trong 4 h ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua lớp đệm silicagel và được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 1,68 g (72%) ESI-MS: $m/z = 531$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,43 min

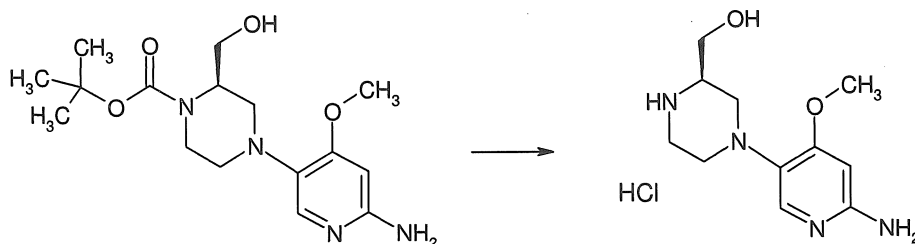
Este *tert*-butyl của axit (*R*)-4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-carboxylic



Este *tert*-butyl của axit (*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (1,68 g, 3,17 mmol), hydroxylamin hydroclorua (1,10 g, 15,8 mmol) và trimetylamin (320 μ L, 3,24 mmol) trong etanol (6 mL) và nước (3 mL) được khuấy trong 18 h ở 80°C. Hydroxylamin hydroclorua (440 mg, 6,33 mmol) được bổ sung một lần nữa và được khuấy ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 620 mg (58%)

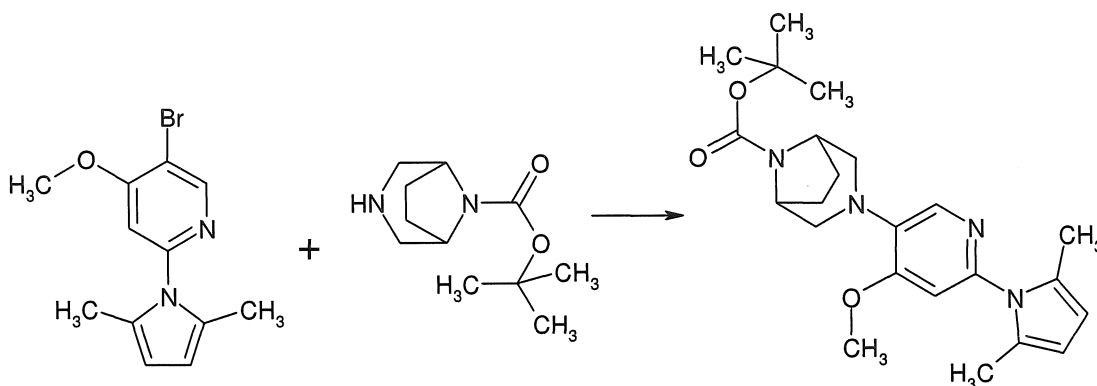
[(R)-4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (R)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-carboxylic (620 mg, 1,83 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxypyridin-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 503 mg (định lượng)

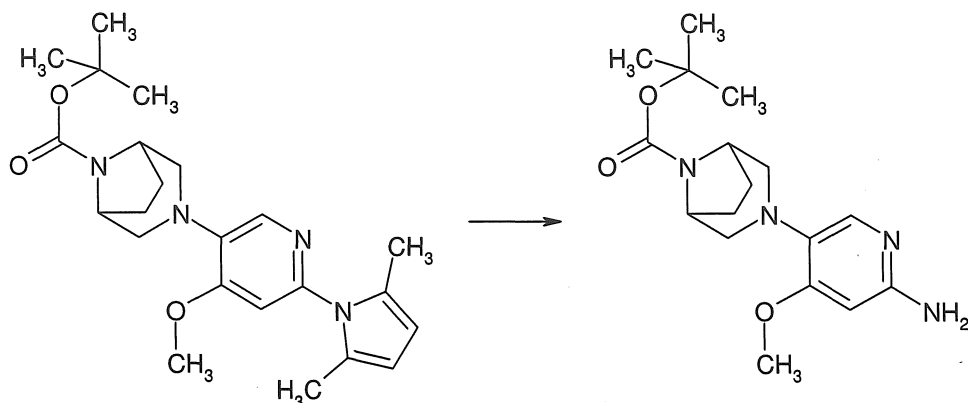
Este tert-butyl của axit 3-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylic



Bổ sung natri *tert*-butoxit (3,48 g, 10,7 mmol) và CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat (287 mg, 0,36 mmol) vào este tert-butyl của axit 5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin (1,00 g, 3,56 mmol) và 3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic (830 mg, 3,91 mmol) trong 1,4-dioxan (13 mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong 5 min, và được khuấy trong 18 h ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 760 mg (52%) ESI-MS: $m/z = 412$ (M+H)⁺ R_t(HPLC): 1,23 min (Phương pháp 1)

Este tert-butyl của axit 3-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylic

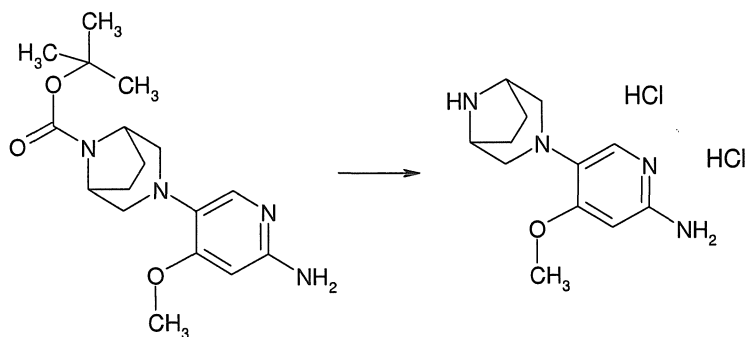


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 3-[6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic (760 mg, 1,84 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic.

Hiệu suất: 330 mg (54%) ESI-MS: $m/z = 335$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,75 min

(Phương pháp 6)

5-(3,8-Diaza-bixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4-metoxypyridin-2-ylamin dihydroclorua

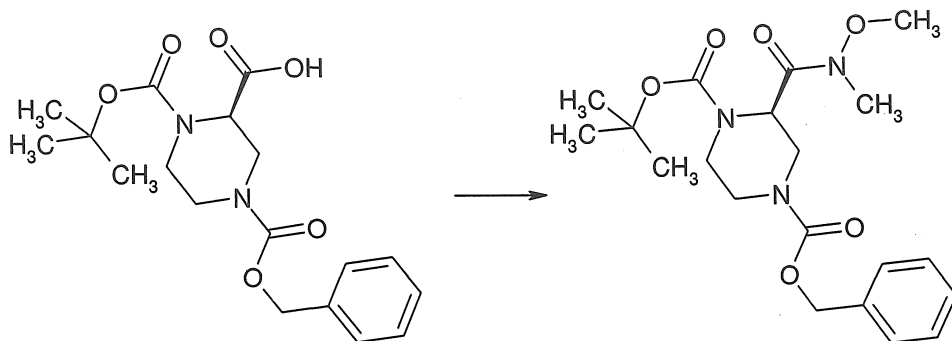


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 3-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic (330 mg, 0,99 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 330 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 235$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,15 min

(Phương pháp 5)

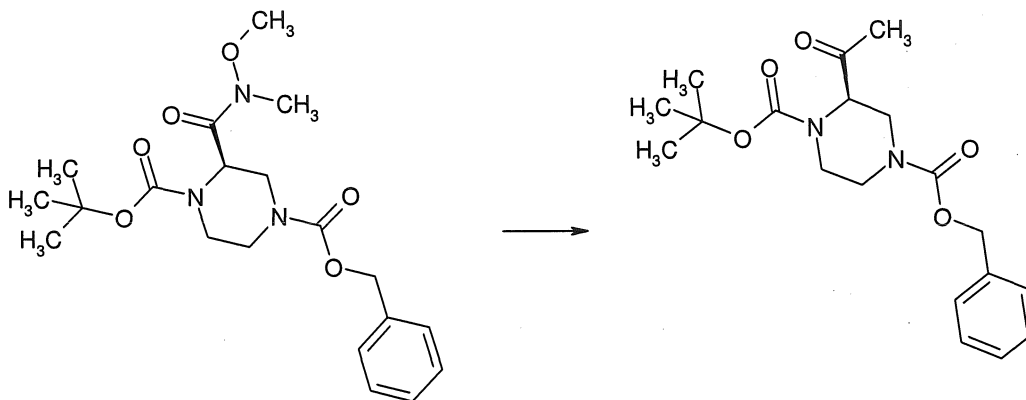
4-Benzyl 1-tert-butyl (2R)-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]piperazin-1,4-dicarboxylat



Axit (2R)-4-[(benzyloxy)carbonyl]-1-[(*tert*-butoxy)carbonyl]piperazin-2-carboxylic (4,00 g, 11,0 mmol), DIPEA (5,1 mL, 27,4 mmol), HATU (5,01 g, 13,2 mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,29 g, 13,2 mmol) trong DMA (40 mL) được khuấy ở RT trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

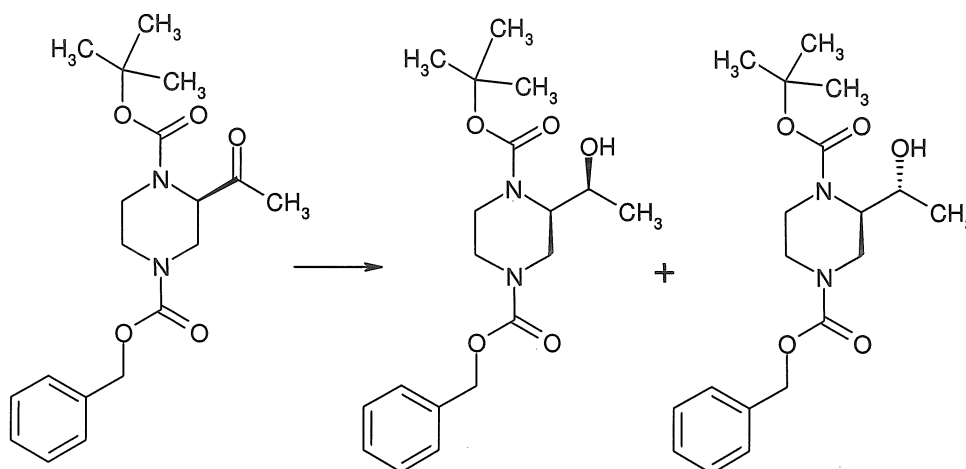
Hiệu suất: 4,44 g (99%) ESI-MS: $m/z = 408$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

4-Benzyl 1-*tert*-butyl (2R)-2-axetyl piperazin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung từng giọt metyl magie bromua (5,40 mL, 16,20 mmol) vào hỗn hợp đã làm lạnh xuống -20°C của 4-benzyl 1-*tert*-butyl (2R)-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]-piperazin-1,4-dicarboxylat (4,40 g, 10,80 mmol) trong THF (25 mL) và được khuấy ở -20°C trong 30 min. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước + HCl 1N và nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký để thu được sản phẩm mong muốn. Việc tinh chế tiếp được tiến hành bằng sắc ký không đối xứng để thu được chất đồng phân đối ảnh R tinh khiết.

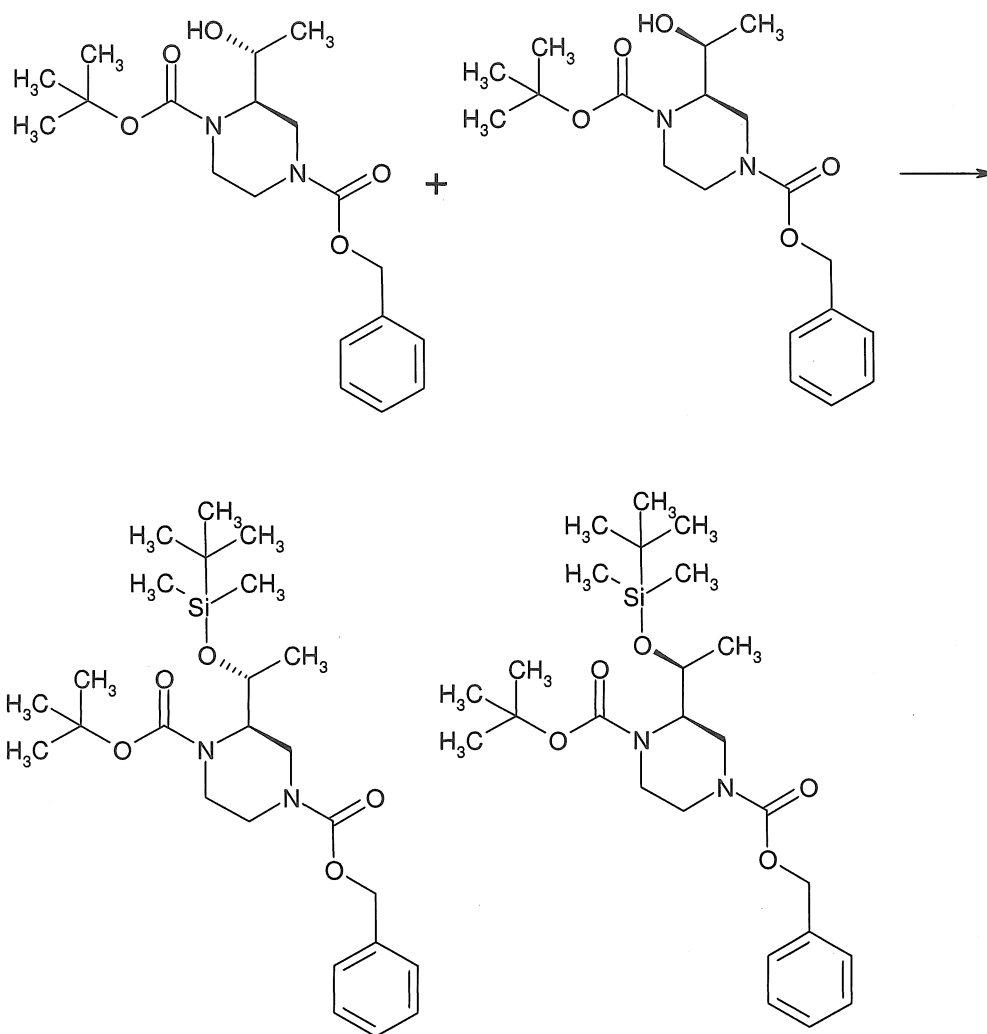
Hiệu suất: 2,38 g (61%)

4-Benzyl 1-tert-butyl (2R)-2-(1-hydroxyethyl)piperazin-1,4-dicarboxylat

Natri bohýdrua (0,36 g, 9,52 mmol) đợc bổ sung vào (4-benzyl 1-*tert*-butyl (2R)-2-axetylpipezazin-1,4-dicarboxylat_ (2,30 g, 6,35 mmol) trong metanol (100 mL). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 min, dung môi đợc loại bỏ trong áp suất đợc giảm. Cặn đợc tinh chế bằng sắc ký silic oxít.

Hiệu suất: 2,10 g (91%)

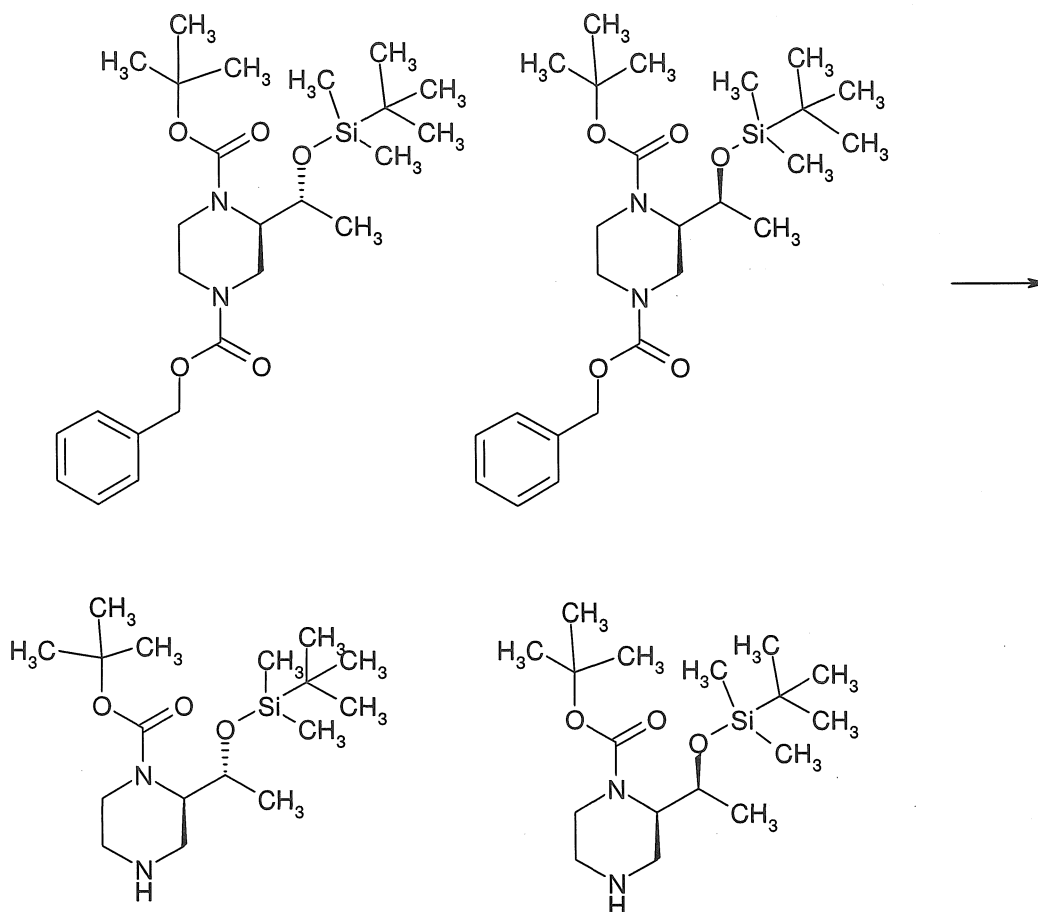
4-Benzyl 1-tert-butyl (2R)-2-{1-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}piperazin-1,4-dicarboxylat



Tert-Butyl(cloro)dimetylsilan (1,30 g, 8,64 mmol) được bổ sung vào 4-benzyl 1-*tert*-butyl (2R)-2-(1-hydroxyetyl)piperazin-1,4-dicarboxylat (2,10 g, 5,76 mmol) và imidazol (1,18 g, 17,29 mmol) trong diclorometan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung thêm nước (10 mL), lớp nước được chiết bằng diclorometan (2 x 25 mL). Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối. Lớp chất hữu cơ được làm khô, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silic oxit.

Hiệu suất: 2,75 g (99,7%)

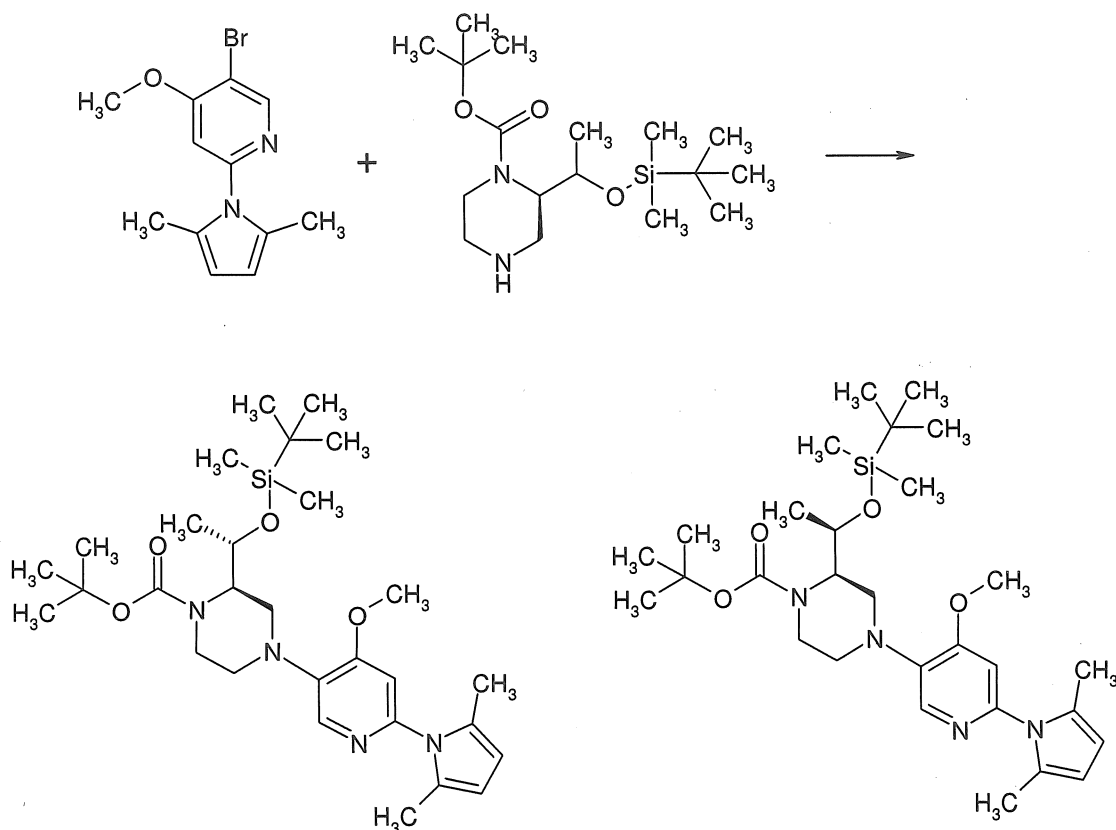
***tert*-Butyl (2R)-2-{1-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat**



Trong khí hydro (bóng khí) 4-benzyl 1-*tert*-butyl (2R)-2-{1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy]etyl}piperazin-1,4-dicarboxylat (2,75 g, 5,75 mmol) và Pd/C (0,20 g) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong etanol (50 mL) trong 2 h. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua Celite®, dung môi được loại bỏ trong áp suất được giảm. Cặn được lọc qua silic oxit rửa giải bằng 10% MeOH/diclorometan.

Hiệu suất: 1,89 g (96%)

(*tert*-Butyl (2R)-2-{1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]etyl}-4-[6-(2,5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin-1-carboxylat

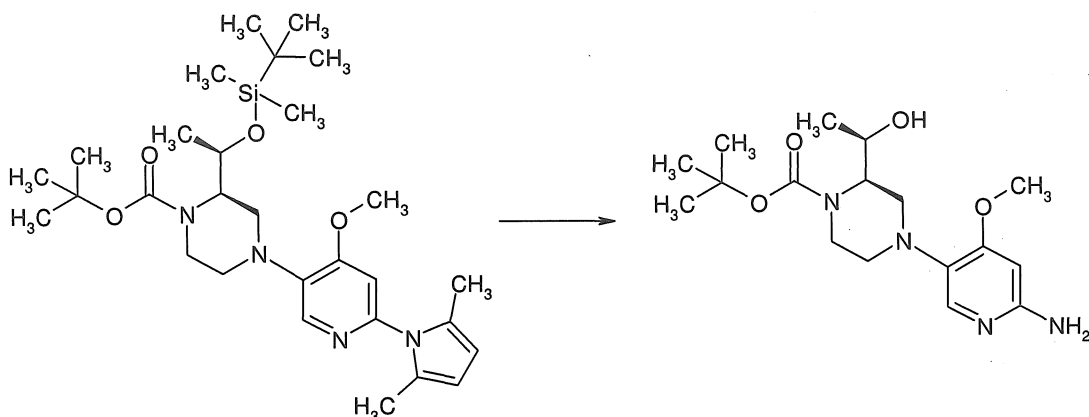


Bổ sung CPhos-G3-metan vòng chứa paladi sulfonat (0,22 g) và natri *tert*-butoxit (1,58 g, 16,5 mmol) vào *tert*-Butyl (2R)-2-{1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat (1,89 g, 5,49 mmol) và 5-bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin (1,54 g, 5,49 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL), và hỗn hợp phản ứng này được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 10 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua lớp đệm silic oxit, rửa giải bằng EtOAc và cô đặc. Cặn này được tinh chế hai lần bằng sắc ký silic oxit để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất:

tert-butyl (2R)-2-[(1S)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]-4-[6-(2,5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin-1-carboxylat: 0,57 g (19%) và *tert*-butyl (2R)-2-[(1R)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]-4-[6-(2,5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin-1-carboxylat: 0,78 g (26%)

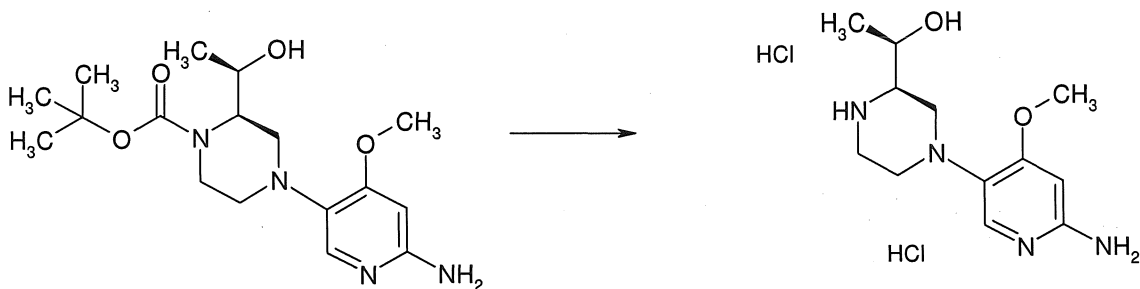
***tert*-Butyl (2R)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-[(1R)-1-hydroxyetyl]piperazin-1-carboxylat**



tert-Butyl (2*R*)-2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl]-4-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin-1-carboxylat (0,87 g, 1,60 mmol), hydroxylamin hydroclorua (0,56 g, 7,99 mmol) và trimetylamin (0,22 mL, 1,60 mmol) trong 8 mL etanol và 4 mL nước được gia nhiệt ở 80°C trong 42 h. Một lượng nữa hydroxylamin hydroclorua (0,22 g, 3,19 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm, hấp thu trong diclorometan và lọc. Hợp chất mong muốn được tinh chế bằng sắc ký silic oxit.

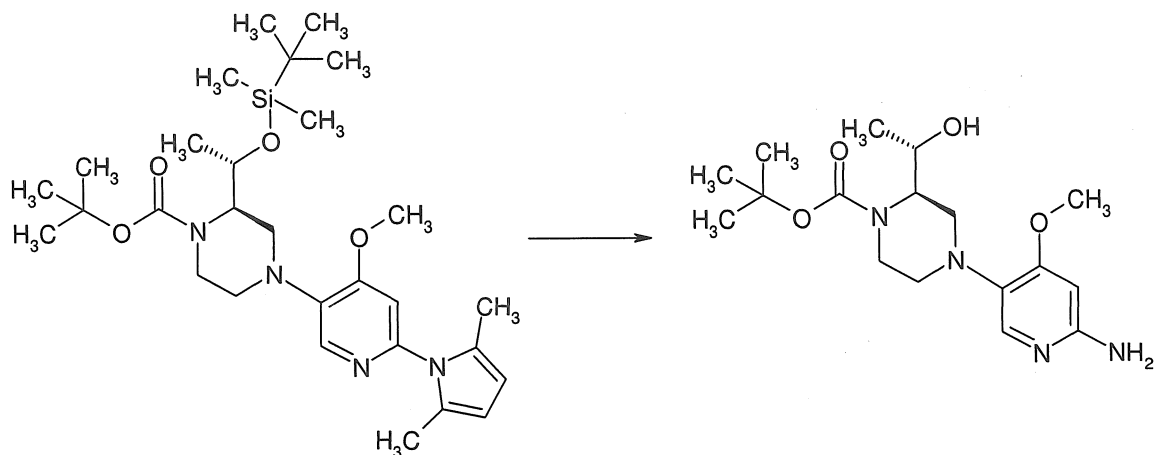
Hiệu suất: 0,20 g (36%),

(1*R*)-1-[(2*R*)-4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)piperazin-2-yl]etan-1-ol dihydroclorua



HCl 4N trong dioxan (0,71 mL, 2,84 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl (2*R*)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]piperazin-1-carboxylat (0,20 g, 0,57 mmol) trong 5 mL diclorometan và được khuấy ở RT trong 2 h. 1 mL nữa HCl 4N trong dioxan được bổ sung vào và được khuấy 1h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.
Hiệu suất: 0,18 g (định lượng)

***tert*-Butyl (2*R*)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-[(1*S*)-1-hydroxyethyl]piperazin-1-carboxylat**

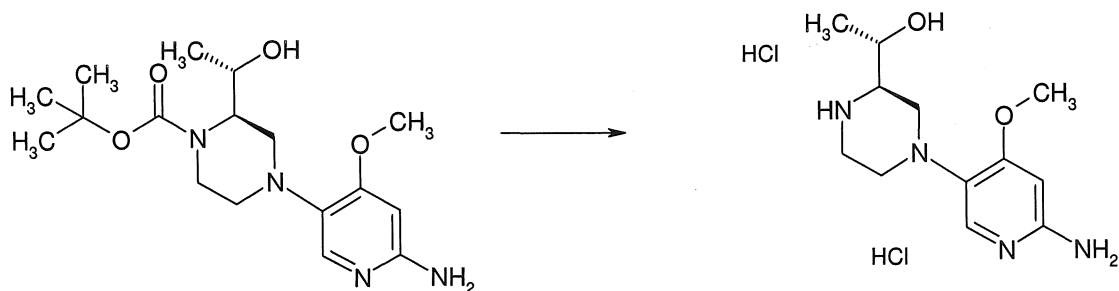


tert-Butyl (2*R*)-2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]etyl]-4-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin-1-carboxylat (0,57 g, 1,04 mmol), hydroxylamin hydroclorua (0,36 g, 5,21 mmol) và trimetylamin (0,15 mL, 1,04 mmol) trong 4 mL etanol và 2 mL nước được gia nhiệt ở 80°C trong 42 h. Một lượng nữa hydroxylamin hydroclorua (0,15 g, 2,09 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm, hấp thu trong diclorometan và lọc. Hợp chất mong muốn được tinh chế bằng sắc ký silic oxit và tinh chế lại bằng HPLC.

Hiệu suất: 0,12 g (33%),

(1*S*)-1-[(2*R*)-4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)piperazin-2-yl]etan-1-ol

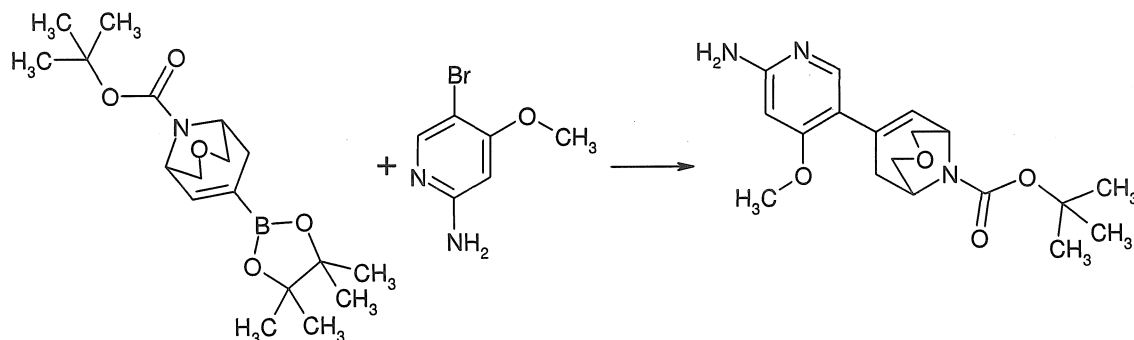
dihydroclorua



HCl 4*N* trong dioxan (0,50 mL, 2,00 mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl (2*R*)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-[(1*S*)-1-hydroxyetyl]piperazin-1-carboxylat (0,12 g, 0,34 mmol) trong 1 mL diclorometan và được khuấy ở RT trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: định lượng

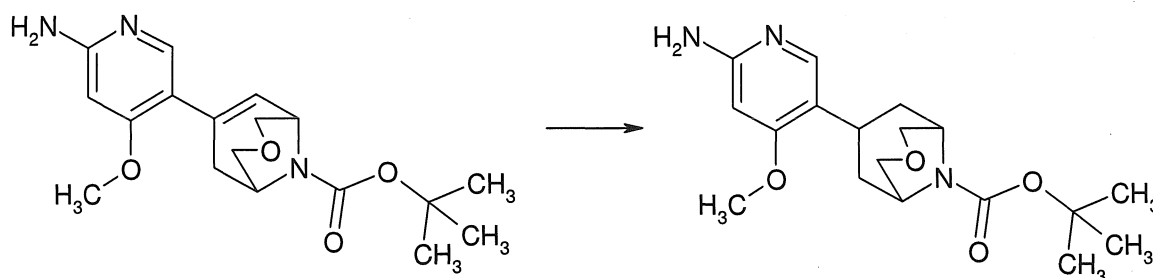
Este tert-butyl của axit 7-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]non-6-en-9-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (202 mg, 1,00 mmol) và este tert-butyl của axit 7-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3,3,1]non-6-en-9-carboxylic (350 mg, 1,00 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este tert-butyl của axit 6-amino-4-metyl-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic.

Hiệu suất: 220 mg (64%) ESI-MS: $m/z = 348$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,52 min (Phương pháp 2)

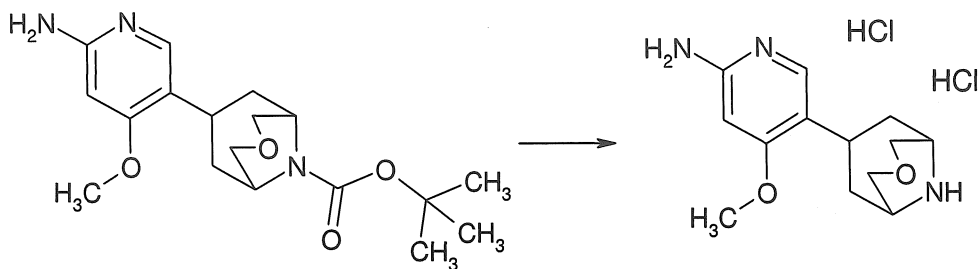
Este tert-butyl của axit 7-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylic



Bổ sung Pd/C (67,0 mg, 0,06 mmol) vào este tert-butyl của axit 7-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3,3,1]non-6-en-9-carboxylic (220 mg, 0,63 mmol) trong EtOAc (10 mL) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, đặt trong bóng khí H₂ và được khuấy trong 18 h ở 50°C. Phản ứng này được lọc qua Celite®, cô đặc trong áp suất được giảm và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 145 mg (66%) ESI-MS: $m/z = 350$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,60 min (Phương pháp 2)

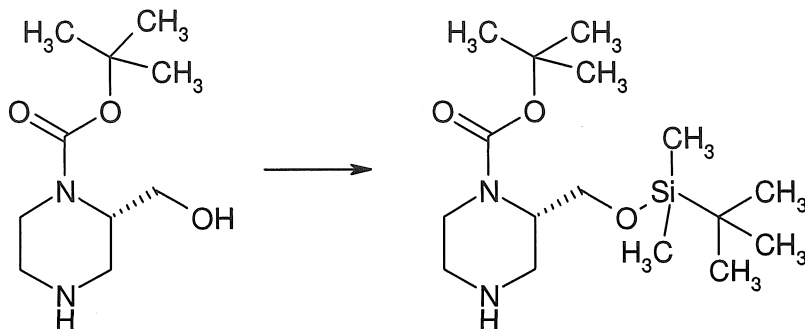
4-Metoxi-5-(3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]non-7-yl)-pyridin-2-ylamin dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit 7-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3,3,1]nonan-9-carboxylic (145 mg, 0,41 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxypiperazin-1-ylpyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 133 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 250$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,15 min (Phương pháp 5)

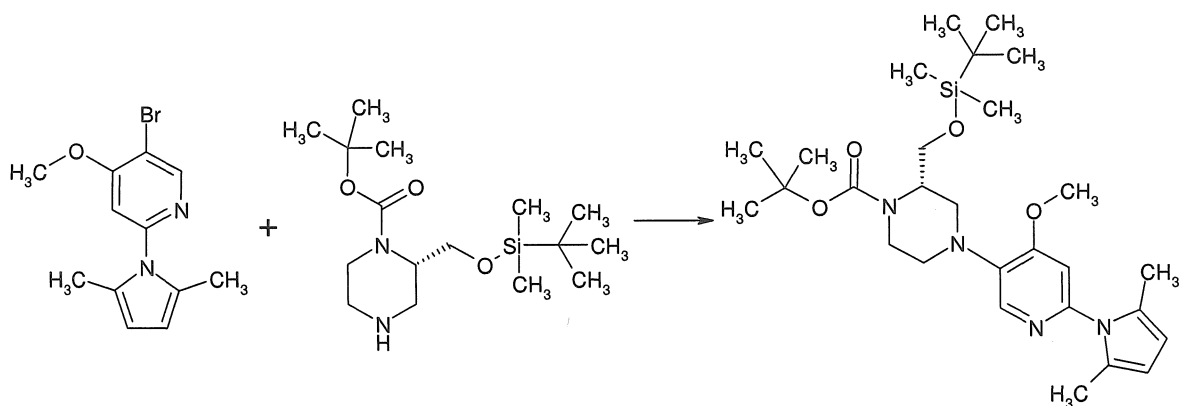
Este tert-butyl của axit (S)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung *tert*-butyl-cloro-dimetyl-silan (2,09 g, 13,9 mmol) và imidazol (1,89 g, 27,7 mmol) vào este *tert*-butyl của axit (S)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic (2,00 g, 9,25 mmol) trong DMA (10 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl và chiết bằng EtOAc. Lóp chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,80 g (92%)

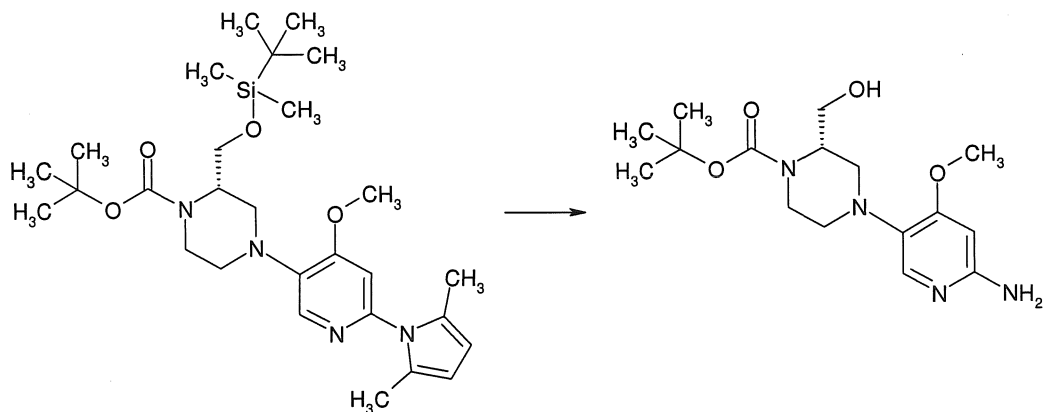
Este *tert*-butyl của axit (S)-2-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-bromo-2-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxi-pyridin (3,25 g, 11,6 mmol) và este *tert*-butyl của axit (*S*)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-piperazin-1-carboxylic (3,82 g, 11,6 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este *tert*-butyl của axit 3-[6-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxi-pyridin-3-yl]-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic.

Hiệu suất: 4,94 g (73%) ESI-MS: $m/z = 531$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,49 min (Phương pháp 3)

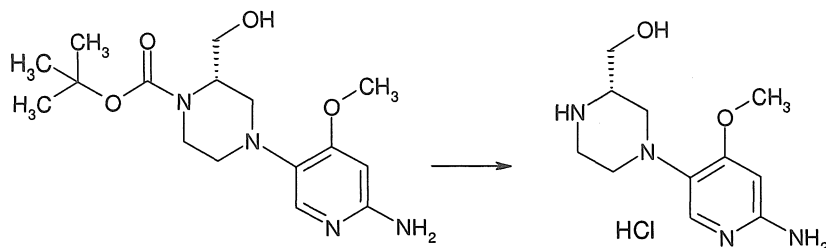
Este *tert*-butyl của axit (*S*)-4-(6-Amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic



Este *tert*-butyl của axit (*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (11,9 g, 22,4 mmol), hydroxylamin hydroclorua (3,89 g, 56,0 mmol) và trimetylamin (7,8 mL, 56,0 mmol) trong etanol (30 mL) và nước (15 mL) được khuấy trong 18 h ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 2,57 g (68%)

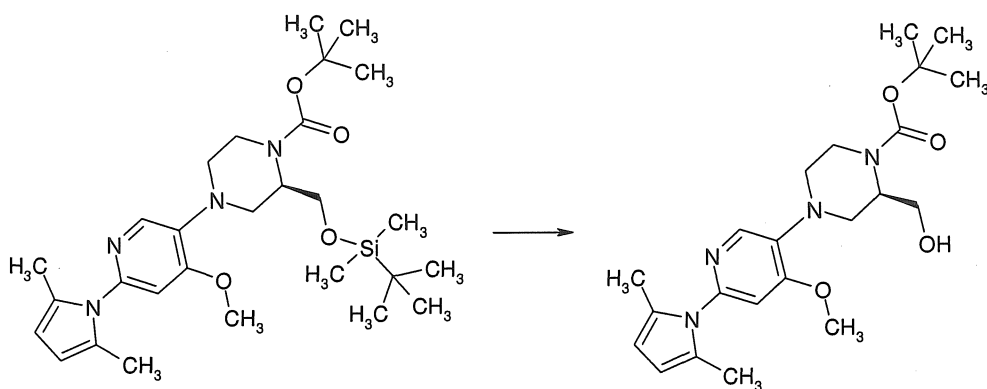
(*S*)-4-(6-Amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (*S*)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic (264 mg, 0,58 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamin dihydroclorua.

Hiệu suất: 160 mg (định lượng)

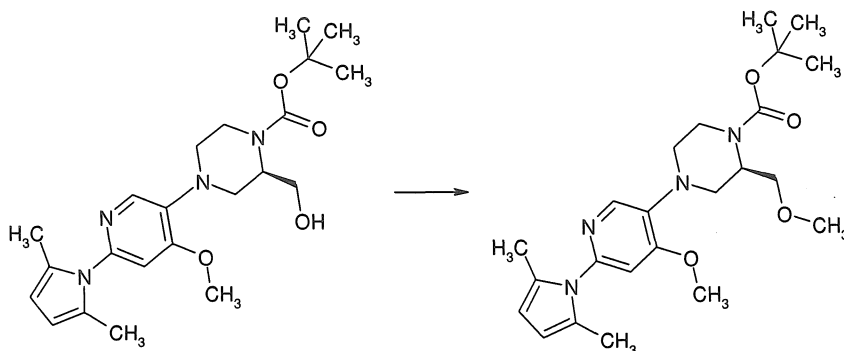
Este tert-butyl của axit (*R*)-4-[6-(2,5-Dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung TBAF (1M trong THF, 16,1 mL, 16,1 mmol) vào este tert-butyl của axit (*R*)-2-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-[6-(2,5-dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxylic (8,56 g, 16,1 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 180 mg (87%)

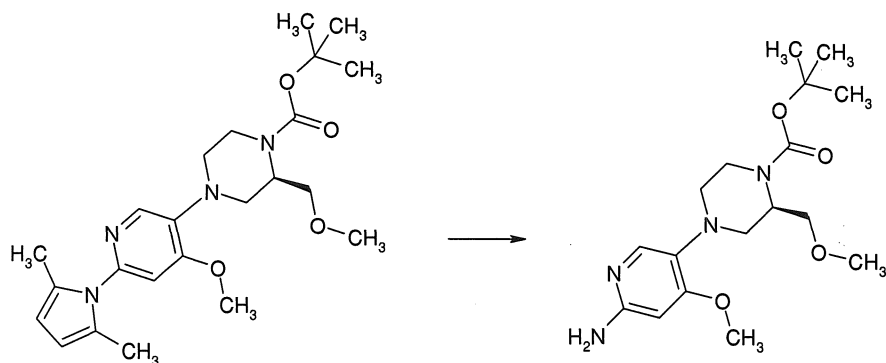
Este tert-butyl của axit (*R*)-4-[6-(2,5-Dimetyl-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic



NaH (60%, 230 mg, 9,58 mmol) được bổ sung vào este tert-butyl của axit (*R*)-4-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-4-methoxy-pyridin-3-yl]-2-hydroxymethyl-piperazin-1-carboxylic (2,0 g, 4,80 mmol) và MeI (401 μ L, 7,20 mmol) trong DMA (20mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h ở rt. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha thường.

Hiệu suất: 1,8 g (87%) ESI-MS: $m/z = 431$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 1,11 min (Phương pháp 1)

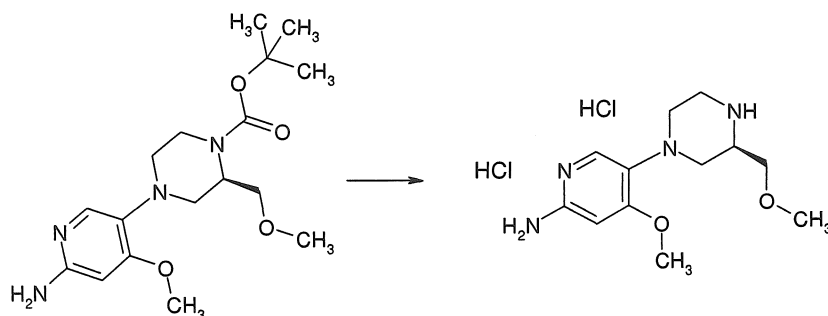
Este tert-butyl của axit (*R*)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-methoxymethyl-piperazin-1-carboxylic



Este tert-butyl của axit (*R*)-4-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-4-methoxy-pyridin-3-yl]-2-methoxymethyl-piperazin-1-carboxylic (1,8 g, 4,18 mmol), hydroxylamin hydroclorua (1,45 g, 20,9 mmol) và trimetylamin (0,58 mL, 4,18 mmol) trong etanol (10 mL) và nước (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm, tạo huyền phù đặc trong DCM, lọc để loại bỏ các muối và cô đặc một lần nữa trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha thường để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 440 mg (30%) ESI-MS: $m/z = 353$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,44 min (Phương pháp 1)

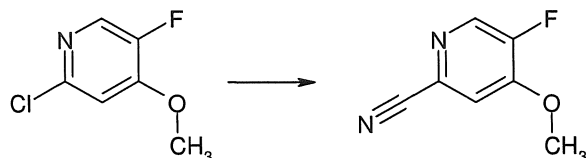
4-Metoxi-5-((R)-3-metoxymetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamin dihydroclorua



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este tert-butyl của axit (R)-4-(6-amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-2-metoxymetyl-piperazin-1-carboxylic (440 mg, 1,25 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian [(R)-4-(6-amino-4-metoxi-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua.

Hiệu suất: 406 mg (định lượng)

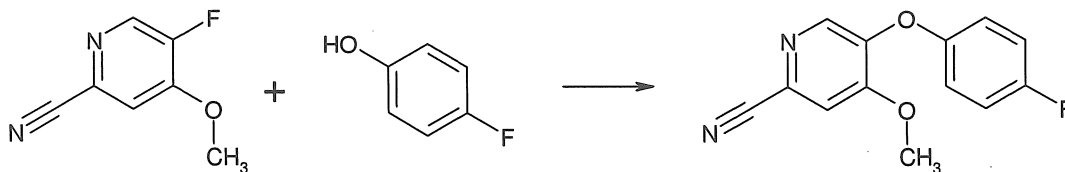
5-Floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril



2-Cloro-5-floro-4-metoxi-pyridin (1,00 g, 6,19 mmol) được lấy trong một ống kín. Kẽm xyanua (799 mg, 6,81 mmol) và kẽm (40,5 mg, 0,31 mmol) được bổ sung vào và được sục khí argon. Sau đó, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (253 mg, 0,62 mmol) và NMP được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt trong 45 min. ở 150°C trong lò vi sóng. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lọc qua Celite®. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat, nước, nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 689 mg (73%) ESI-MS: $m/z = 153$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,61 min (Phương pháp 1)

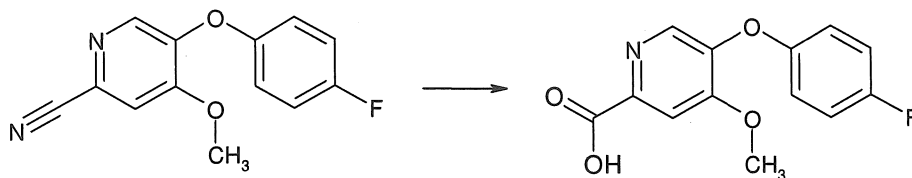
5-(4-Floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril



5-Floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (6,00 g, 39,4 mmol), 4-flophenol (5,31 g, 47,3 mmol) và K_2CO_3 (12,0 g, 86,8 mmol) trong NMP (12 mL) được gia nhiệt ở $100^\circ C$ trong 3 h trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được nghiền bằng ete và heptan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 8,99 g (93%) ESI-MS: $m/z = 245$ ($M+H$) $^+$ R_t (HPLC): 0,91 min (Phương pháp 1)

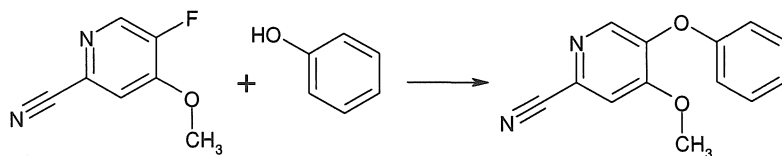
Axit 5-(4-Floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic



5-(4-Floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (8,50 g, 34,8 mmol) trong dung dịch nước NaOH 2N (90 mL) được khuấy ở $100^\circ C$ trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống RT và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh xuống pH=4,5 bằng HCl 4N. Kết tủa được thu gom và làm khô trong lò sấy để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 8,80 g (96%) ESI-MS: $m/z = 264$ ($M+H$) $^+$ R_t (HPLC): 1,58 min (Phương pháp 4)

4-Metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril

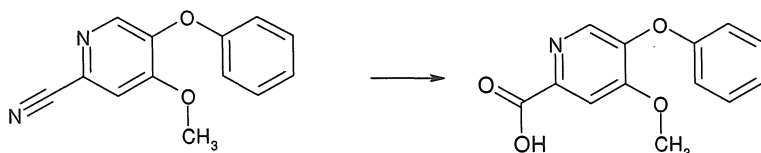


5-Floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (8,00 g, 52,6 mmol), phenol (5,94 g, 63,1 mmol) và K_2CO_3 (16,0 g, 115 mmol) trong NMP (3 mL) được gia nhiệt ở $100^\circ C$ trong 3 h trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng

EtOAc. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 11,5 g (93%) ESI-MS: $m/z = 227$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 0,92 min (Phương pháp 1)

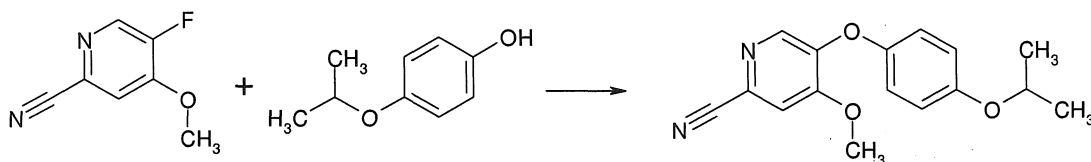
Axit 4-Metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril (11,5 g, 50,8 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 9,57 g (77%) ESI-MS: $m/z = 246$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 2,64 min (Phương pháp 4)

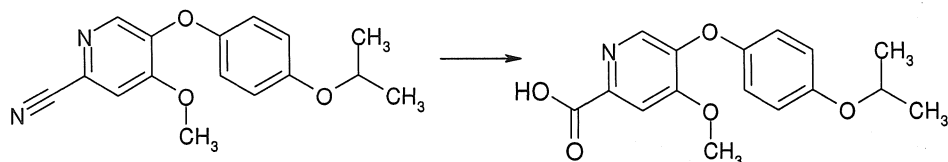
5-(4-Isopropoxy-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (500 mg, 3,29 mmol) và 4-isopropoxy-phenol (600 mg, 3,94 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.

Hiệu suất: 850 mg (91%) ESI-MS: $m/z = 285$ ($\text{M}+\text{H}^+$) R_t (HPLC): 1,02 min (Phương pháp 1)

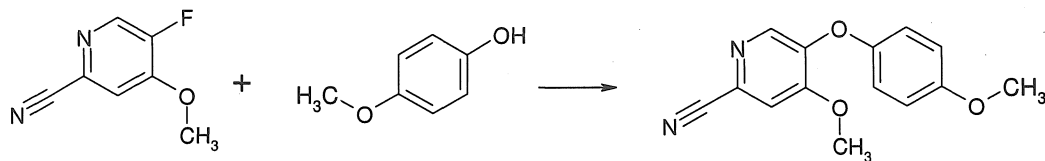
Axit 5-(4-Isopropoxy-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-(4-isopropoxy-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (200 mg, 0,70 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 190 mg (77%) R_t (HPLC): 0,73 min (Phương pháp 1)

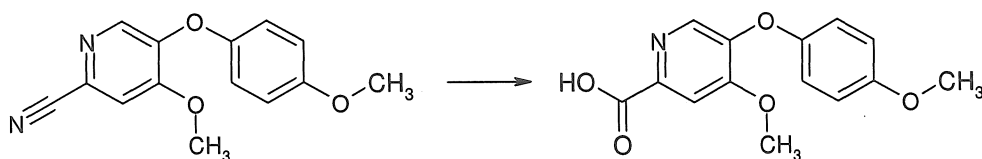
4-Metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-fluoro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (500 mg, 3,29 mmol) và 4-metoxi-phenol (490 mg, 3,94 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.

Hiệu suất: 740 mg (88%)

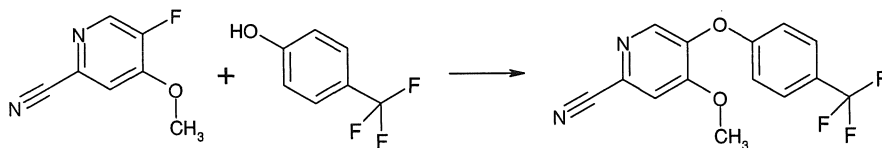
Axit 4-Metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 4-metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril (740 mg, 2,89 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-fluoro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 610 mg (77%)

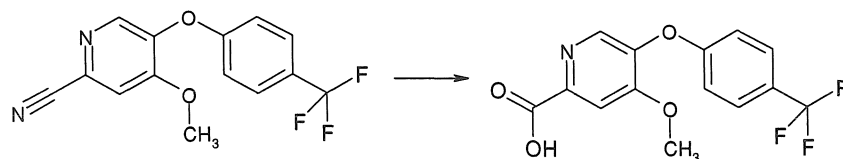
4-Metoxi-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-fluoro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (500 mg, 3,29 mmol) và 4-triflorometyl-phenol (639 mg, 3,94 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.

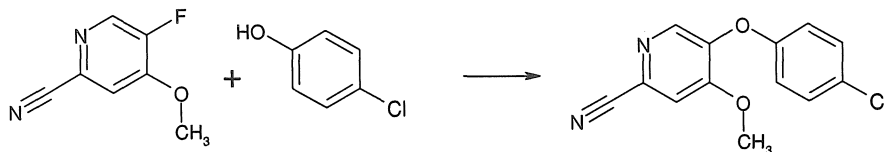
Hiệu suất: 320 mg (33%) ESI-MS: $m/z = 294$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,06 min (Phương pháp 1)

Axit 4-Metoxi-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic



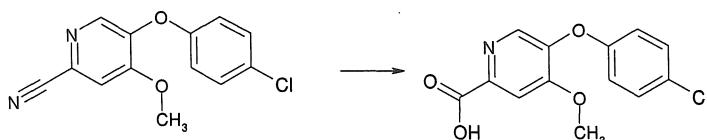
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 4-metoxi-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril (151 mg, 0,51 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic. Hiệu suất: 150 mg (93%)

5-(4-Cloro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril



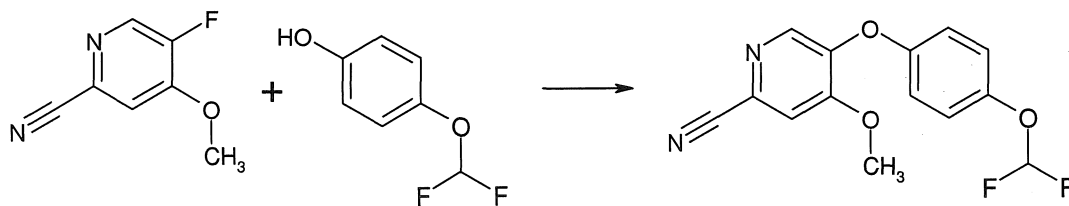
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (500 mg, 3,29 mmol) và 4-clophenol (507 mg, 3,94 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril. Hiệu suất: 695 mg (81%)

Axit 5-(4-Cloro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic

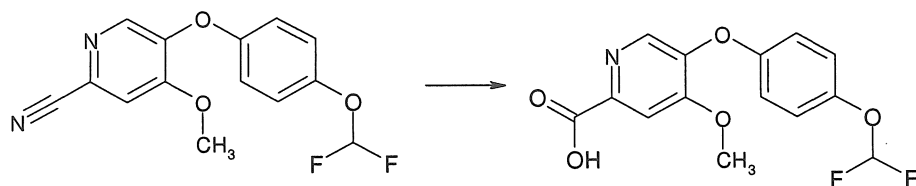


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-(4-cloro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (645 mg, 2,47 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic. Hiệu suất: 622 mg (90%) ESI-MS: $m/z = 280$ (M+H)⁺

5-(4-Diflometoxi-phenoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril

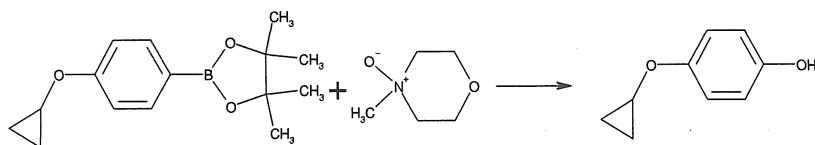


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (75,0 mg, 0,49 mmol) và 4-diflometoxi-phenol (101 mg, 0,63 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril. Hiệu suất: 98,0 mg (68%) R_t (HPLC): 0,93 min (Phương pháp 1)

Axit 5-(4-Diflometoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

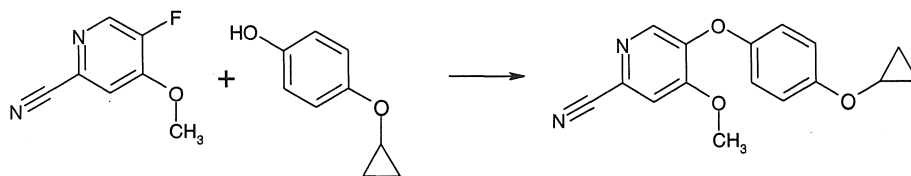
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-(4-diflometoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonitril (98,0 mg, 0,34 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 94,0 mg (90%) R_t (HPLC): 0,60 min (Phương pháp 1)

4-xyclopropoxy-phenol

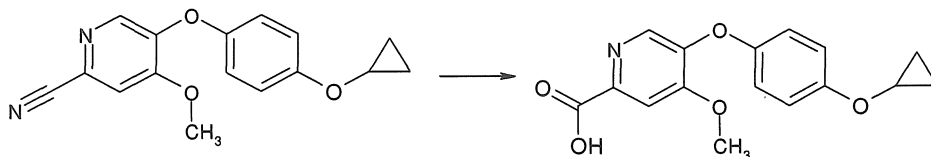
2-(4-xyclopropoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxabolan (800 mg, 3,08 mmol) và 4-metyl-morpholin 4-oxit (1,03 g, 8,83 mmol) trong THF (100 mL) được khuấy ở 75°C trong 1,5 h và sau đó trong 18 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 389 mg (84%)

5-(4-xyclopropoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonitril

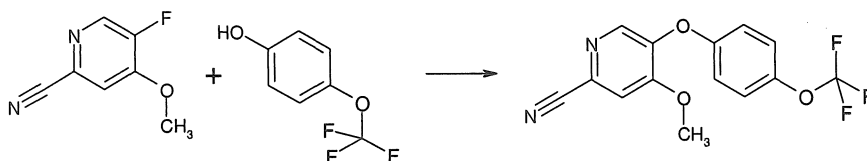
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-floro-4-metoxypyridin-2-carbonitril (350 mg, 2,30 mmol) và 4-xyclopropoxy-phenol (389 mg, 2,59 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.

Hiệu suất: 342 mg (53%) R_t (HPLC): 1,00 min (Phương pháp 1)

Axit 5-(4-Xyclopropoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

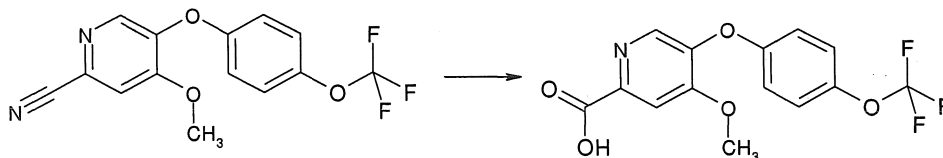
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-(4-xyclopropoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonitril (100 mg, 0,35 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 622 mg (90%) R_t (HPLC): 0,63 min (Phương pháp 1)

4-Metoxi-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril

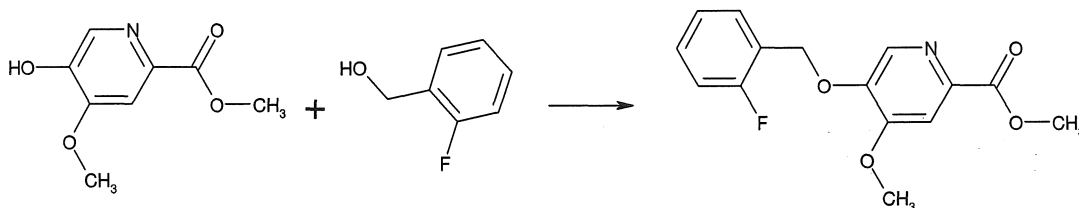
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 5-floro-4-metoxypyridin-2-carbonitril (115 mg, 0,76 mmol) và 4-triflorometoxy-phenol (162 mg, 0,91 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril.

Hiệu suất: 140 mg (60%)

Axit 4-Metoxi-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ 4-metoxi-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-carbonitril (150 mg, 0,48 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(4-Floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 120 mg (75%)

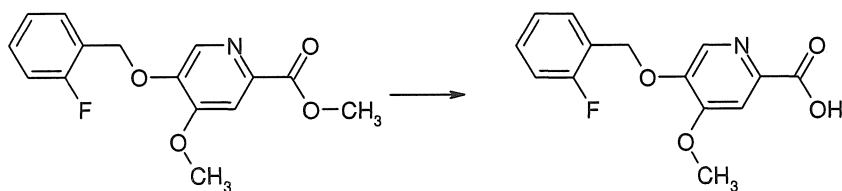
Este metyl của axit 5-(2-Floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Bổ sung diethyl azodicarboxylat (646 μ l, 1,42 mmol) ở 0°C vào este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol), triphenylphosphin

(372 mg, 1,42 mmol) và rượu 2-flobenzylic (114 μ l, 1,065 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được phép làm ấm lên đến RT và khuấy trong 16 h. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 66,0 mg (32%) R_t (HPLC): 0,77 min (Phương pháp 1)

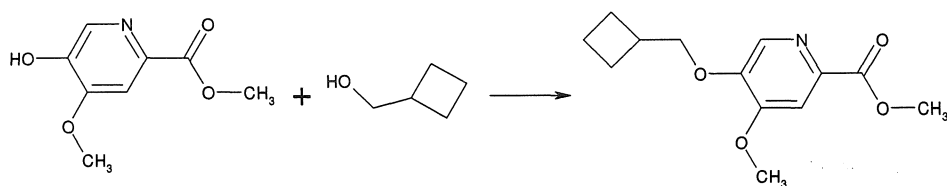
Axit 5-(2-Floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Bổ sung LiOH (38,0 mg, 0,91 mmol) vào este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (66,0 mg, 0,23 mmol) trong THF/nước/MeOH (3 mL/1 mL/1 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến pH=4,5 bằng HCl 4N và cô đặc trong chân không. Cặn này được hòa tan trong DCM và toluen và cô đặc một lần nữa trong áp suất được giảm. Sản phẩm này được sử dụng luôn mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 62,0 mg (99%) R_t (HPLC): 0,48 min (Phương pháp 1)

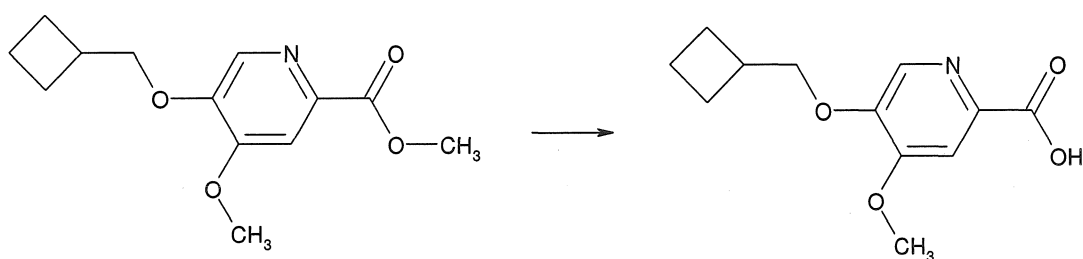
Este metyl của axit 5-Xyclobutylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và xyclobutyl-metanol (91,7 mg, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 132 mg (74%) R_t (HPLC): 0,80 min (Phương pháp 1)

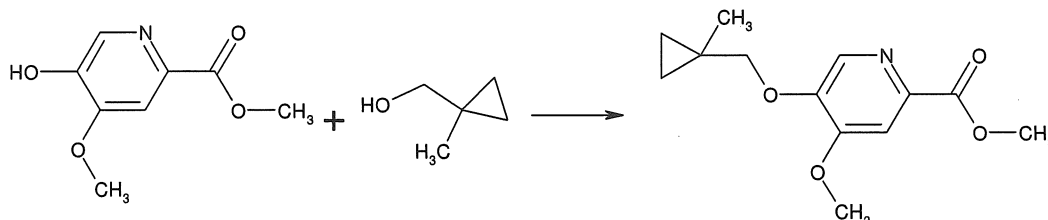
Axit 5-Xyclobutylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-xyclobutylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (132 mg, 0,53 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 124 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,53 min (Phương pháp 1)

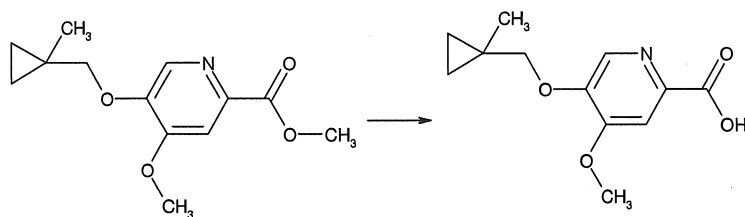
Este methyl của axit 4-Metoxi-5-(1-metyl-xyclopropylmetoxy)-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và (1-metyl-xyclopropyl)-metanol (103 mg, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este methyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 115 mg (65%) R_t (HPLC): 0,81 min (Phương pháp 1)

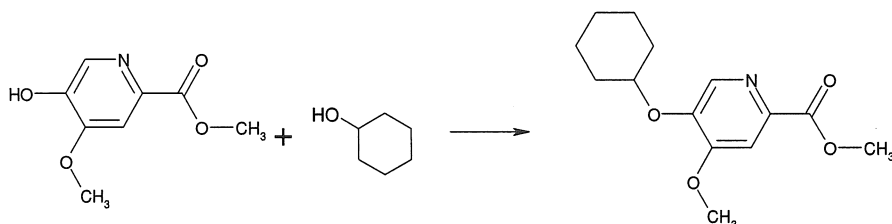
Axit 4-Metoxi-5-(1-metyl-xyclopropylmetoxy)-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-xyclobutylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (115 mg, 0,46 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 108 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,52 min (Phương pháp 1)

Este methyl của axit 5-Xyclohexyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



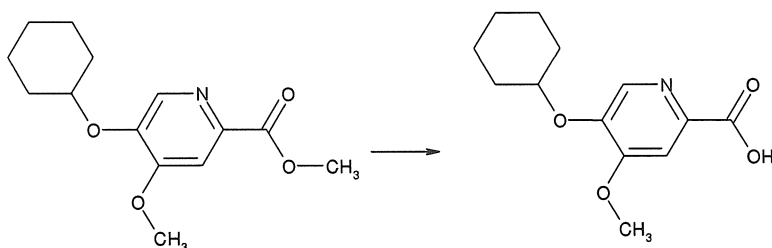
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và xyclohexanol (111 μ L, 1,07 mmol) theo

quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 171 mg (91%)

R_t (HPLC): 0,87 min (Phương pháp 1)

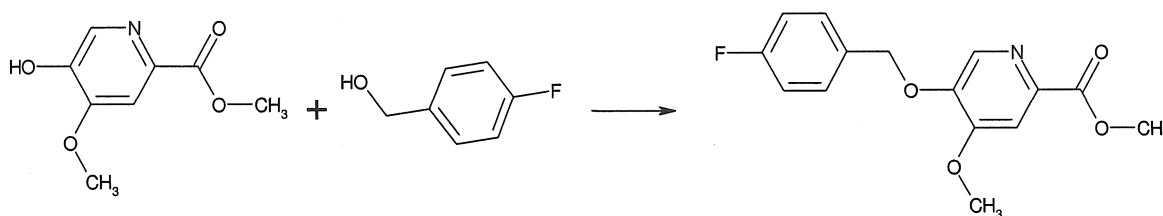
Axit 5-Xyclohexyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-xyclohexyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (131 mg, 0,49 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 124 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,57 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-(4-Floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

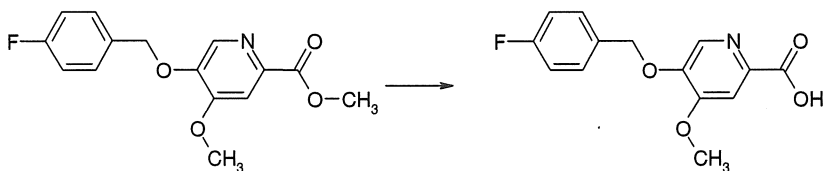


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và (4-floro-phenyl)-metanol (115 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 150 mg (62%)

R_t (HPLC): 0,82 min (Phương pháp 1)

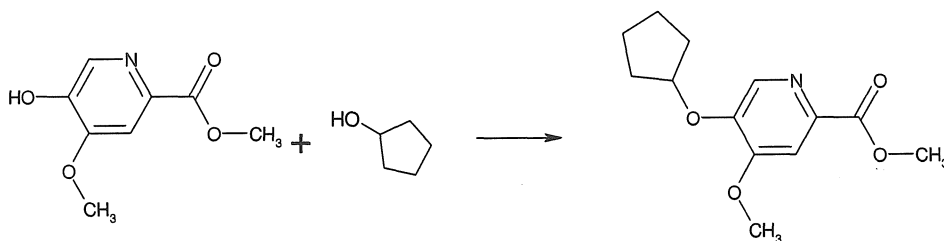
Axit 5-(4-Floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-(4-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (150 mg, 0,44 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 177 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,82 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-Xyclopentyloxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic

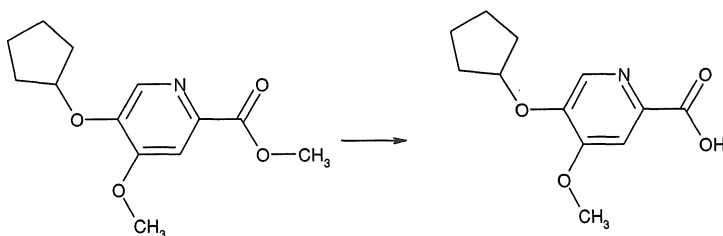


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và xyclopentanol (96,7 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 170 mg (95%)

R_t (HPLC): 0,87 min (Phương pháp 1)

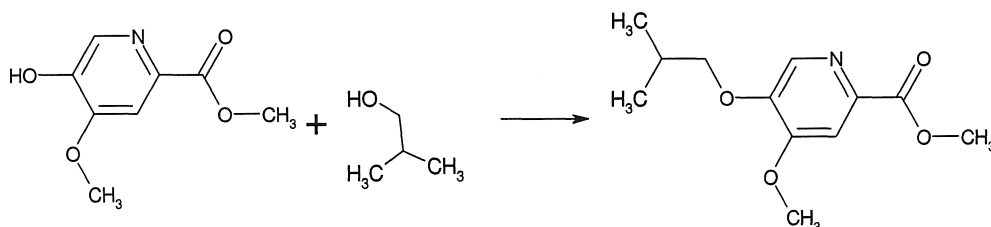
Axit 5-Xyclopentyloxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-xyclopentyloxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,52 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 122 mg (99%) R_t (HPLC): 0,49 min (Phương pháp 1)

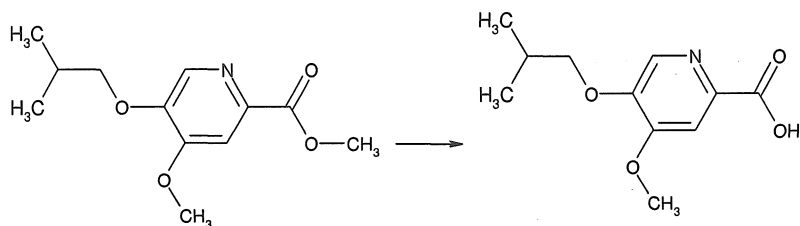
Este metyl của axit 5-Isobutoxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và rượu isobutylic (71,6 mg, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxy-pyridin-2-carboxylic.

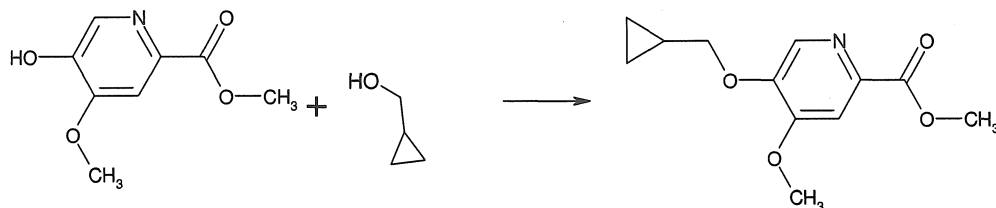
Hiệu suất: 141 mg (92%)

R_t (HPLC): 0,78 min (Phương pháp 1)

Axit 5-Isobutoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

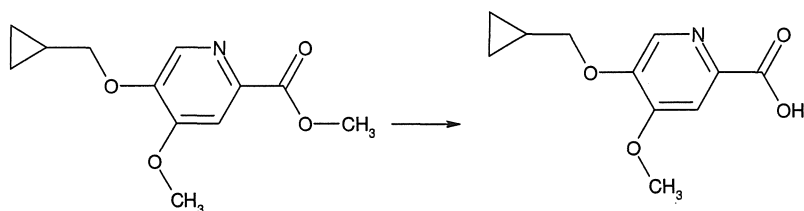
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-isobutoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (141 mg, 0,59 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 133 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,51 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-Xyclopropylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

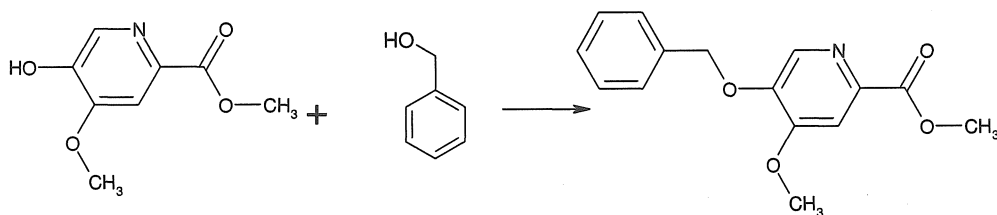
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và xyclopropylmetanol (84,2 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 146 mg (87%) R_t (HPLC): 0,74 min (Phương pháp 1)

Axit 5-Xyclopropylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-xyclopropylmetoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (325 mg, 1,37 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

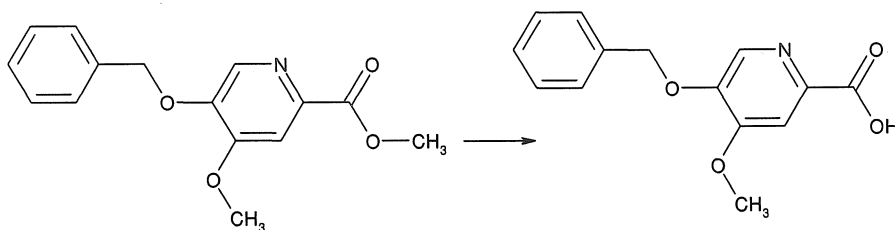
Hiệu suất: 358 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 224$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,40 min (Phương pháp 5)

Este metyl của axit 5-Benzyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và rượu benzylic (100 μ L, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

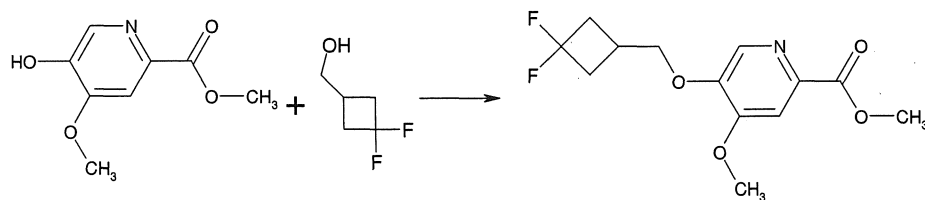
Hiệu suất: 140 mg (80%)

R_t (HPLC): 0,79 min (Phương pháp 1)

Axit 5-Benzyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

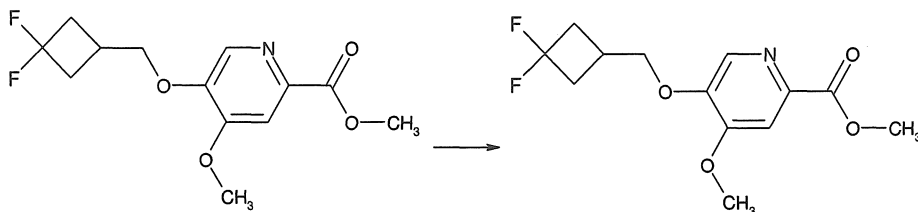
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-benzyloxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (140 mg, 0,51 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 358 mg (99%) R_t (HPLC): 0,54 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-(3,3-Difluorocyclobutylmethoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

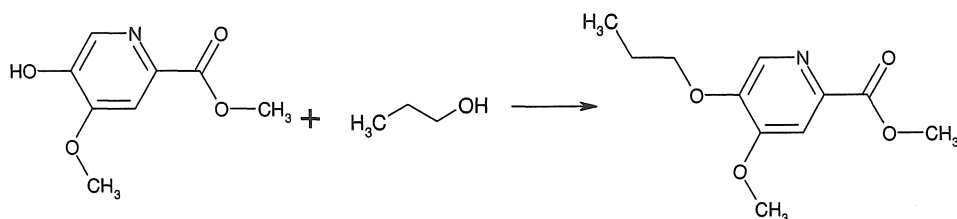
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và (3,3-difluorocyclobutyl)-metanol (150 mg, 0,82 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 111 mg (47%) ESI-MS: $m/z = 288$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 1,20 min (Phương pháp 5)

Axit 5-(3,3-Diflo-xylobutylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

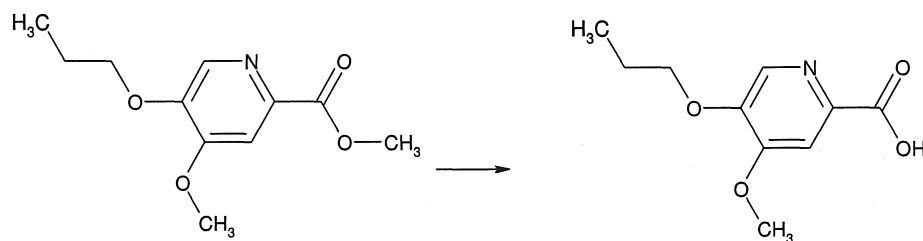
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-(3,3-diflo-xylobutylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (110 mg, 0,38 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 73,4 mg (70%) ESI-MS: $m/z = 274$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,56 min (Phương pháp 5)

Este methyl của axit 4-Metoxi-5-propoxy-pyridin-2-carboxylic

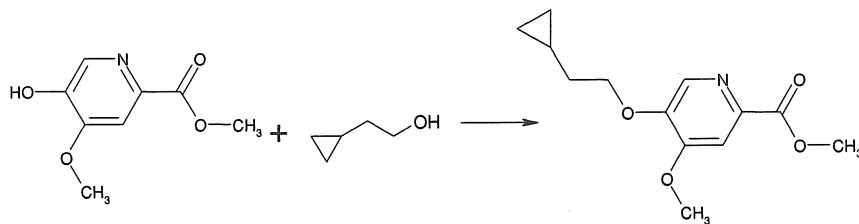
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và 1-propanol (80,0 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este methyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 114 mg (71%) R_t (HPLC): 0,69 min (Phương pháp 1)

Axit 4-Metoxi-5-propoxy-pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 4-metoxi-5-propoxy-pyridin-2-carboxylic (114 mg, 0,51 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian a1 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

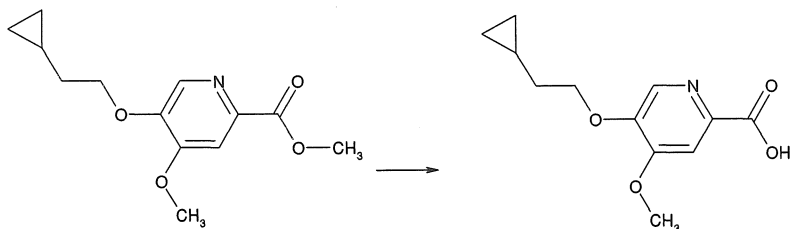
Hiệu suất: 106 mg (99%) R_t (HPLC): 0,41 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-(2-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và 2-xyclopropyletanol (91,7 mg, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

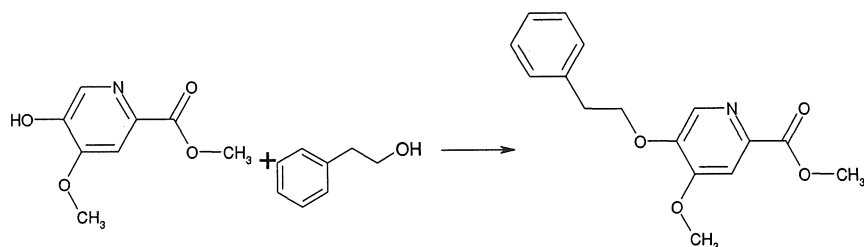
Hiệu suất: 130 mg (73%)

R_t (HPLC): 0,82 min (Phương pháp 1)

Axit 5-(2-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-(2-xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,52 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

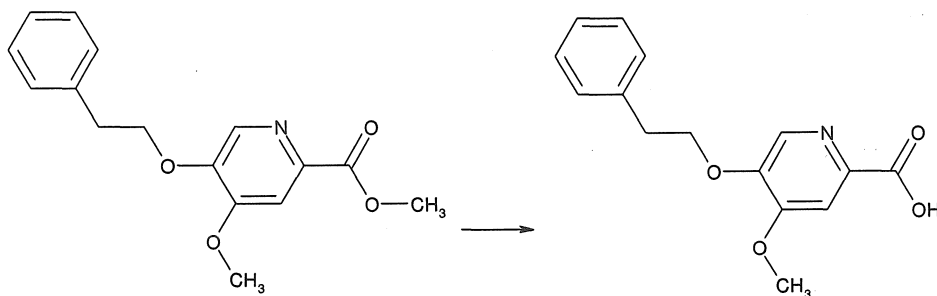
Hiệu suất: 122 mg (99%) R_t (HPLC): 0,53 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 4-Metoxi-5-phenetyloxy-pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và 2-phenyletanol (128 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

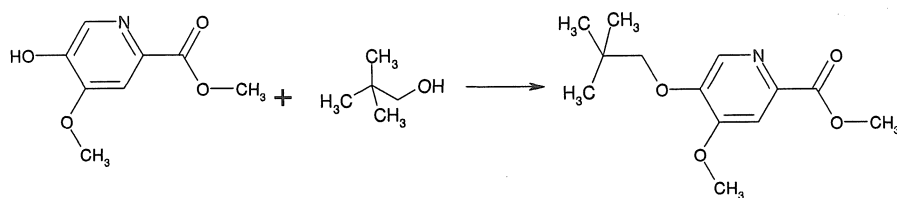
Hiệu suất: 177 mg (87%)

R_t (HPLC): 0,90 min (Phương pháp 1)

Axit 4-Metoxi-5-phenetyloxy-pyridin-2-carboxylic

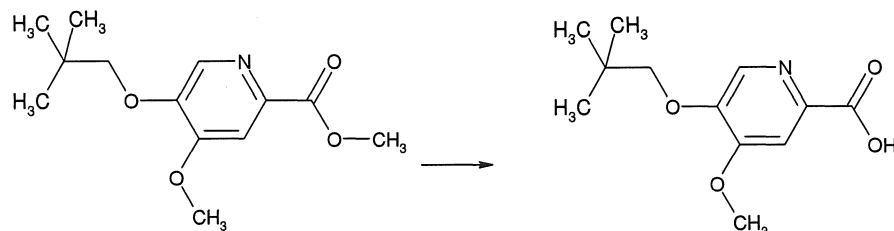
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 4-metoxi-5-phenetyloxy-pyridin-2-carboxylic (177 mg, 0,62 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 168 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,63 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-(2,2-Dimetyl-propoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và 2,2-dimetyl-propan-1-ol (93,8 mg, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

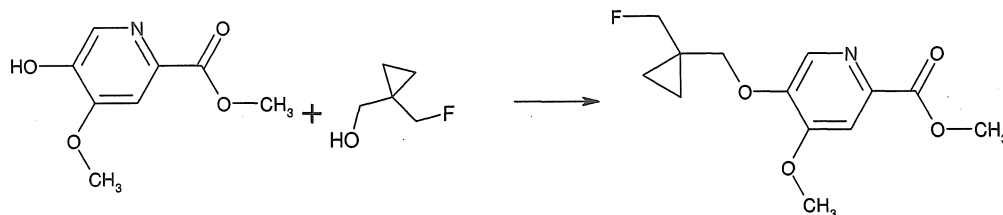
Hiệu suất: 160 mg (89%) R_t (HPLC): 0,92 min (Phương pháp 1)

Axit 5-(2,2-Dimetyl-propoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-(2,2-dimetyl-propoxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic (160 mg, 0,63 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxi-pyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 150 mg (99%) R_t (HPLC): 0,61 min (Phương pháp 1)

Este metyl của axit 5-(1-Flometyl-xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

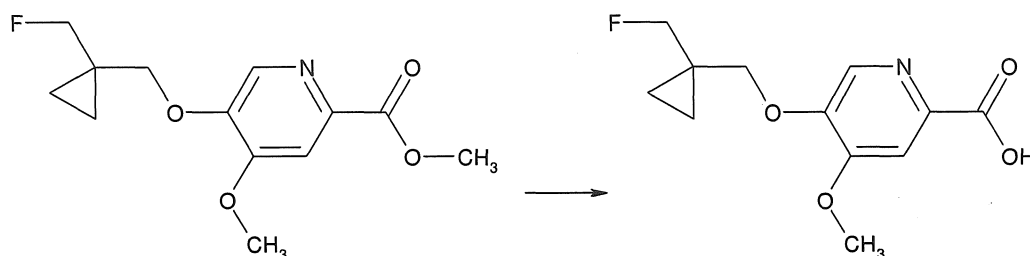


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và (1-flometyl-xyclopropyl)-metanol (101 mg, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 159 mg (92%)

R_t (HPLC): 0,69 min (Phương pháp 1)

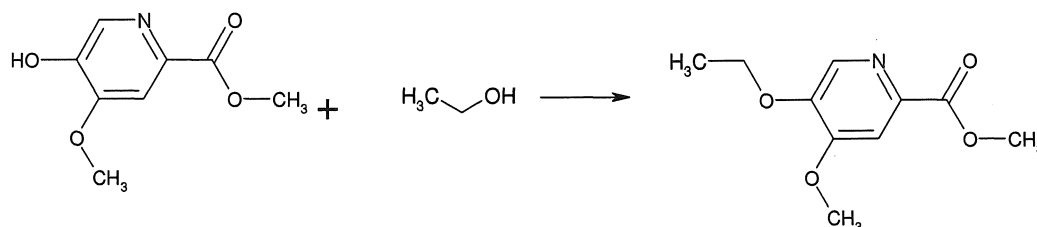
Axit 5-(1-Flometyl-xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-(1-flometyl-xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (159 mg, 0,59 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 150 mg (định lượng) R_t (HPLC): 0,43 min (Phương pháp 1)

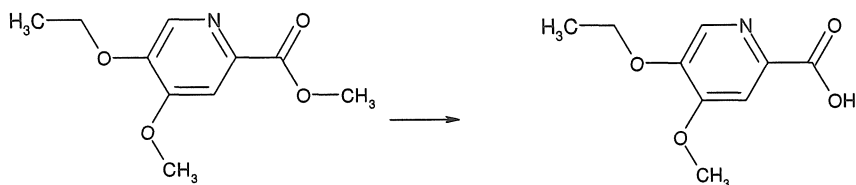
Este metyl của axit 5-Etoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và etanol (62,1 μ L, 1,07 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

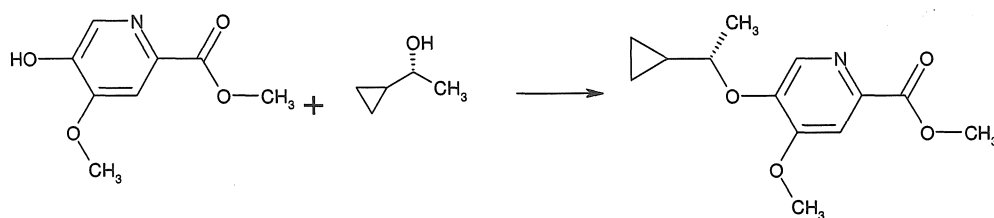
Hiệu suất: 151 mg (100%)

R_t (HPLC): 0,92 min (Phương pháp 1)

Axit 5-Etoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

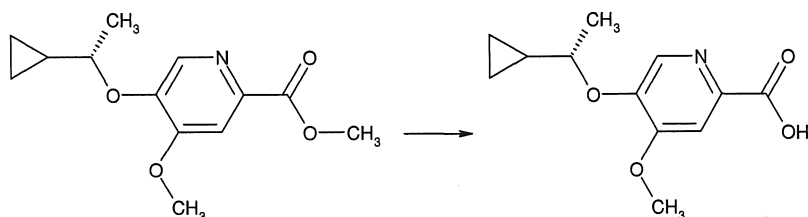
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-etoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (151 mg, 0,71 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 140 mg (99%) R_t (HPLC): 0,83 min (Phương pháp 1)

Este methyl của axit 5-((S)-1-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và (R)-1-xyclopropyl-etanol (83,2 mg, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este methyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

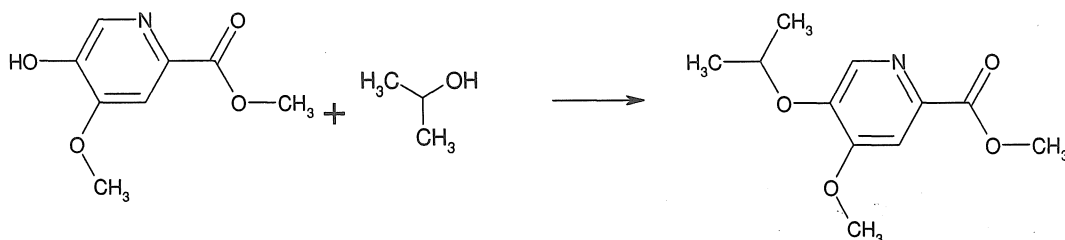
Hiệu suất: 102 mg (63%)

Axit 5-((S)-1-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-((S)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (102 mg, 0,41 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 96,0 mg (100%) R_t (HPLC): 0,51 min (Phương pháp 1)

Este methyl của axit 5-Isopropoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

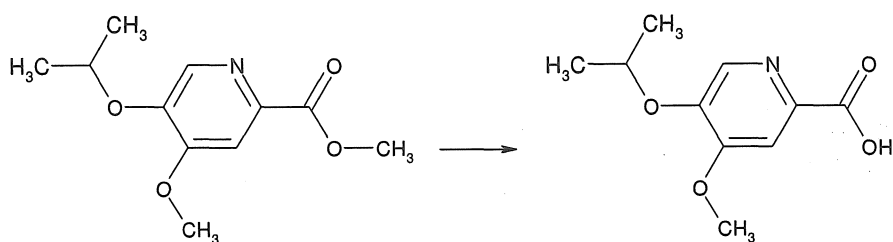


Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (130 mg, 0,71 mmol) và propan-2-ol (81,5 μ L, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 154 mg (96%)

R_t (HPLC): 0,62 min (Phương pháp 1)

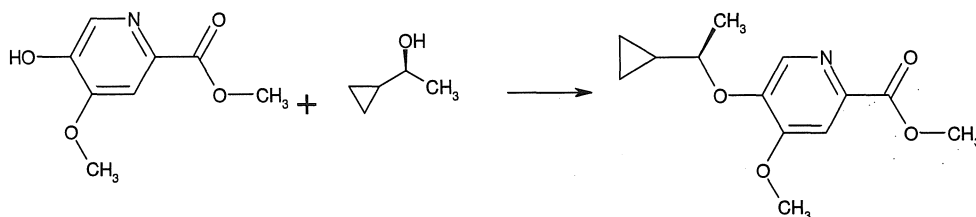
Axit 5-Isopropoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-isopropoxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (154 mg, 0,68 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

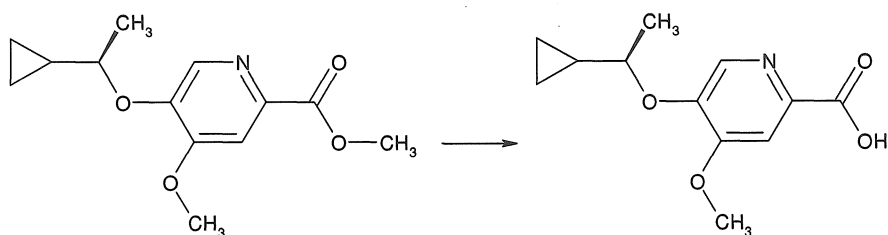
Hiệu suất: 144 mg (định lượng)

Este metyl của axit 5-((R)-1-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este metyl của axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (118 mg, 0,64 mmol) và (S)-1-xyclopropyl-etanol (83,2 mg, 0,97 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-florobenzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 101 mg (63%)

Axit 5-((R)-1-Xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic

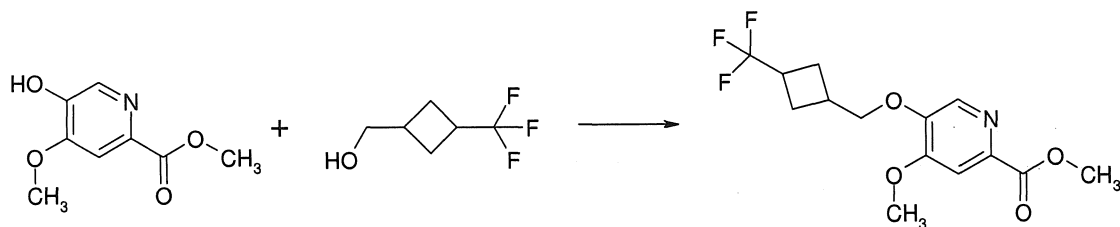
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ este methyl của axit 5-((R)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (101 mg, 0,40 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 94,0 mg (99%) R_t (HPLC): 0,51 min (Phương pháp 1)

3-(triflorometyl)xyclobutyl]metanol

Bổ sung CDI (57 mg, 0,36 mmol) vào axit 3-(triflorometyl)xyclobutan-1-carboxylic (50 mg, 0,29 mmol) trong THF (2 mL) và được khuấy ở RT trong 2h. Natri bohdyrua (12 mg, 0,31 mmol) trong nước (0,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 30 min. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 1M và chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ sau khi kết hợp được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc.

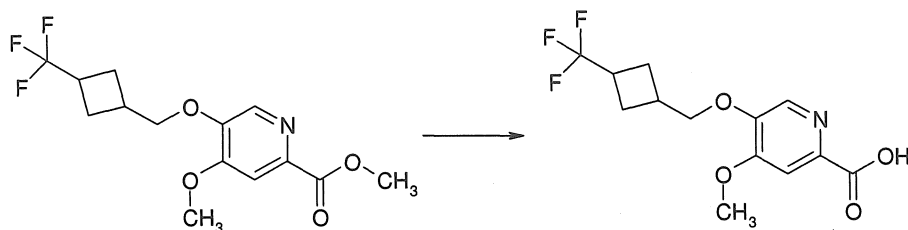
Hiệu suất: 45 mg (định lượng)

Metyl 4-metoxypyridin-5-yl-3-(triflorometyl)xyclobutyl]metoxycarboxylat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylat (53 mg, 0,29 mmol) và [3-(triflorometyl)xyclobutyl]metanol (45 mg, 0,29 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian este metyl của axit 5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic.

Hiệu suất: 90 mg (97%)

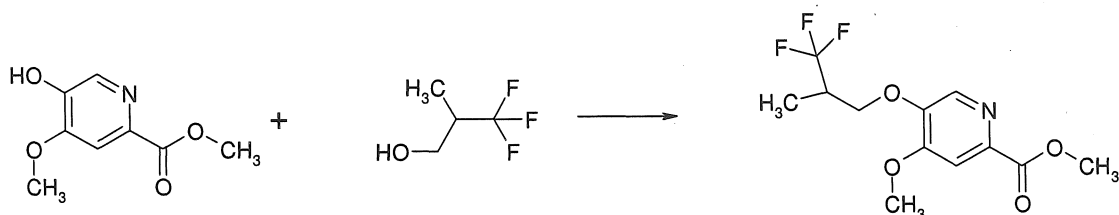
Axit 4-Metoxypyridin-5-yl-3-(triflorometyl)xyclobutyl]metoxycarboxylic



Dung dịch nước 4M của NaOH (0,55 mL, 2,2 mmol) được bổ sung vào methyl 4-methoxy-5-([3-(triflorometyl)-xyclobutyl]metoxy)-pyridin-2-carboxylat (350 mg, 1,10 mmol) trong 5 mL metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở rt. Dung dịch nước 4M của HCl (0,5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 30 min. Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi trong áp suất được giảm. DMF được bổ sung vào cặn và hợp chất mong muốn được tinh chế bằng HPLC.

Hiệu suất: 150 mg (45%)

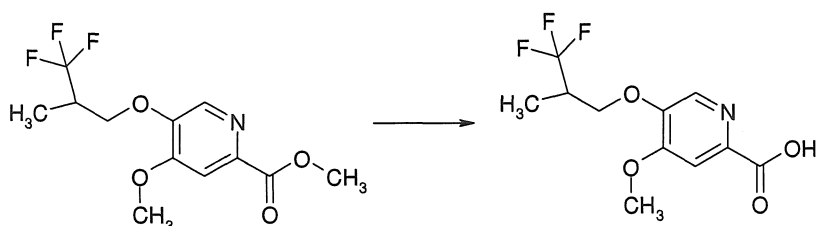
Metyl 4-methoxy-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylat



Bổ sung 3,3,3-trifloro-2-metylpropan-1-ol (105 mg, 0,82 mmol) và triphenylphosphin (286 mg, 1,10 mmol) và sau đó là diisopropylazodicarboxylat (221 mg, 1,10 mmol) vào methyl 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylat (100 mg, 0,55 mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 3h, Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi trong áp suất được giảm và cặn được tinh chế bằng HPLC. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và đông khô.

Hiệu suất: 160 mg (định lượng)

Axit 4-Metoxi-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylic



Dung dịch nước NaOH 4M (0,52 mL, 2,08 mmol) được bổ sung vào methyl 4-methoxy-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylat (160 mg, 0,55 mmol) trong metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 2h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được

trung hòa bằng dung dịch nước HCl 4M và bay hơi trong áp suất được giảm. Cặn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 150 mg (98%)

Quy trình tổng quát:

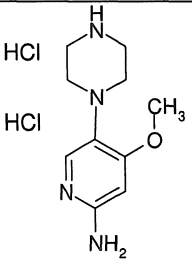
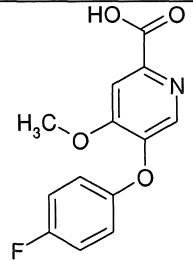
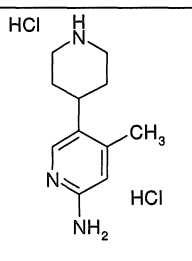
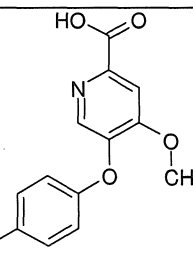
Các quy trình dùng để điều chế các hợp chất **1-80** theo sáng chế được tóm tắt trong Bảng 3A. Việc phân tích các hợp chất **1-80** theo sáng chế được tóm tắt trong Bảng 3B.

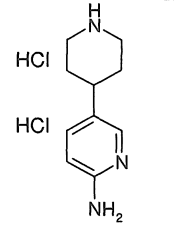
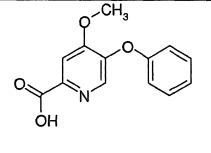
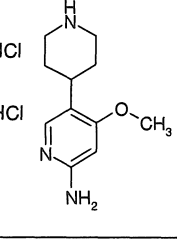
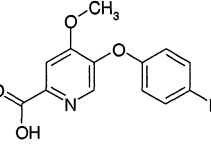
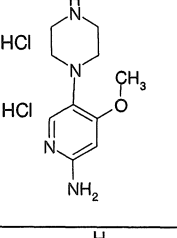
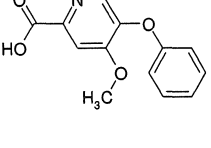
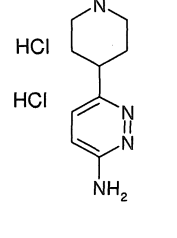
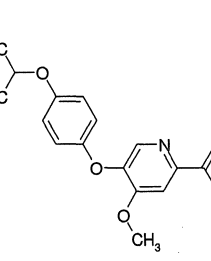
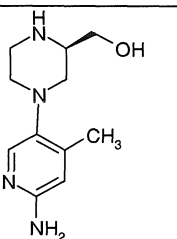
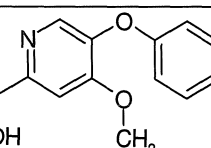
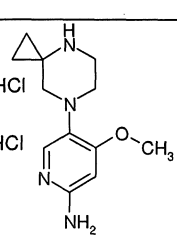
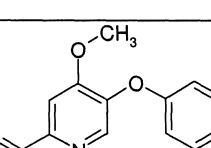
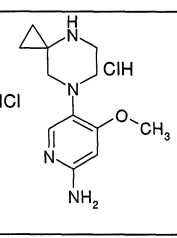
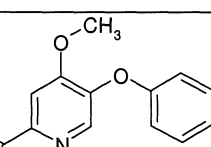
I: Bổ sung HATU (1,2 eq.) vào axit carboxylic (1 eq.) trong DMA và khuấy. Amin (1 eq.) và DIPEA (4,0 eq.) được bổ sung vào và khuấy trong 18 h ở rt. Tinh chế bằng cột RP (ACN/nước, các điều kiện axit hoặc bazơ) hoặc bằng sắc ký silicagel.

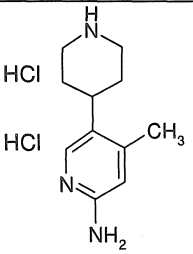
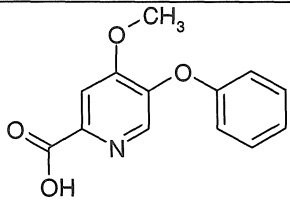
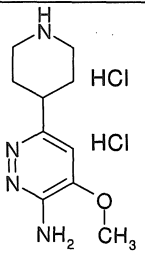
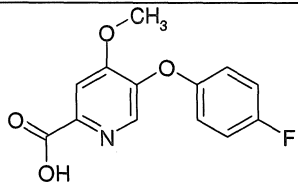
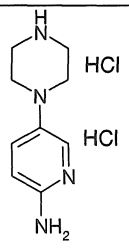
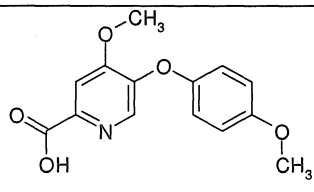
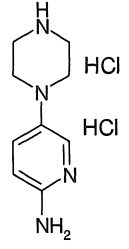
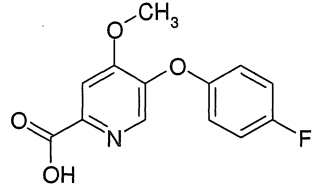
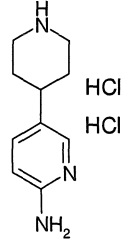
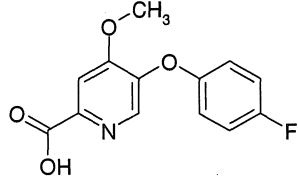
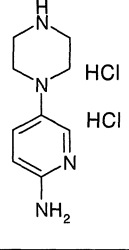
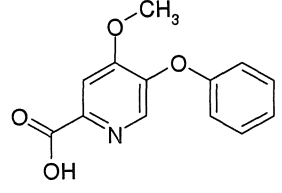
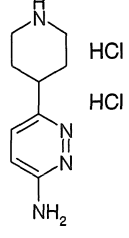
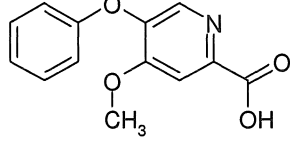
II: Axit carboxylic (1 eq.) và CDI (1,5 eq.) được khuấy trong DMA trong 30 min. ở rt. Amin (1 eq.) và DIPEA (2,0 eq.) được bổ sung vào và khuấy trong 3 h ở rt. Tinh chế bằng cột RP(ACN/nước, các điều kiện axit hoặc bazơ) hoặc bằng sắc ký silicagel.

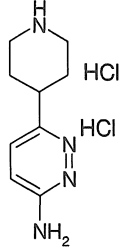
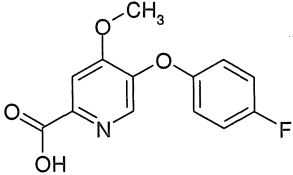
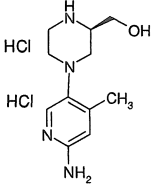
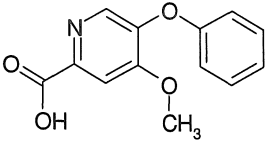
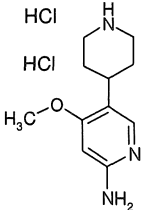
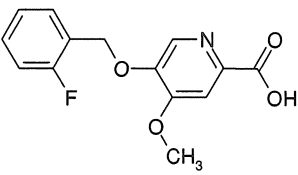
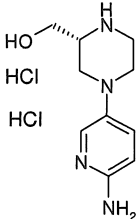
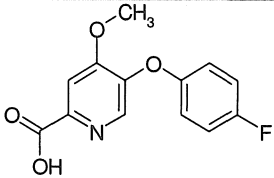
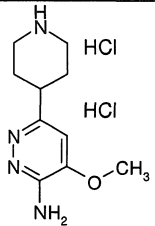
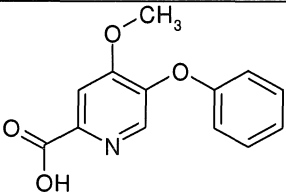
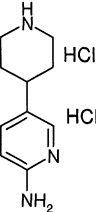
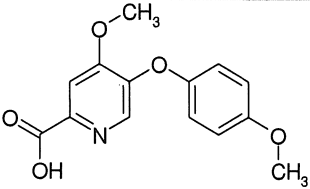
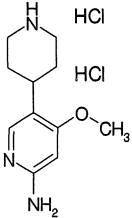
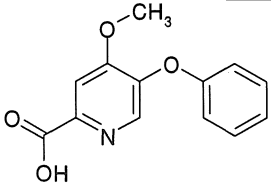
III: Amin (1,0 eq.), axit carboxylic (0,9 eq.), TBTU (1,0 eq.) và DIPEA (4,0 eq.) trong NMP được khuấy trong 18 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng sau khi lọc được tinh chế bằng cột RP (ACN/nước, các điều kiện axit hoặc bazơ) hoặc bằng sắc ký silicagel.

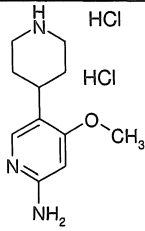
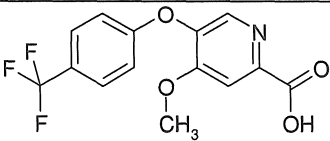
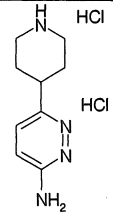
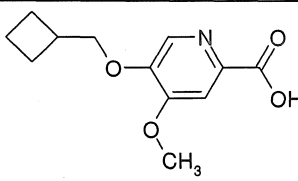
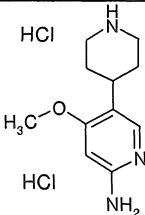
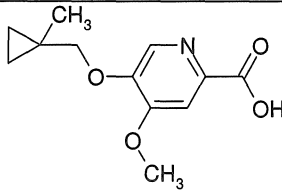
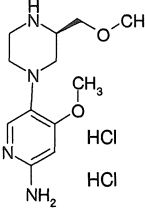
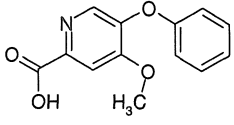
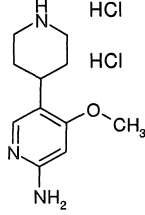
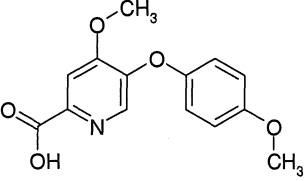
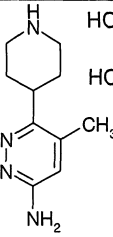
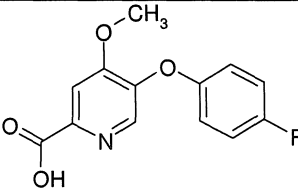
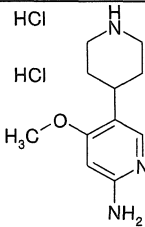
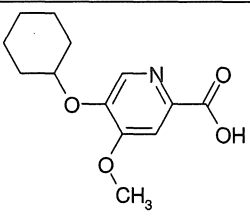
Bảng 3A. Các quy trình tổng quát dùng để điều chế các hợp chất **1-80** theo sáng chế.

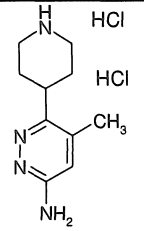
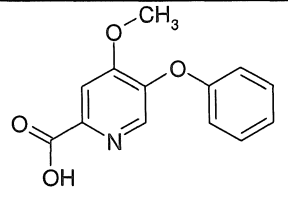
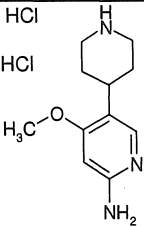
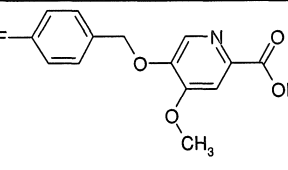
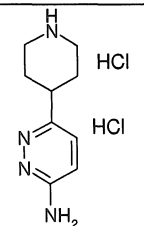
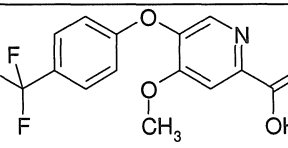
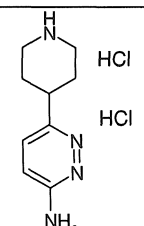
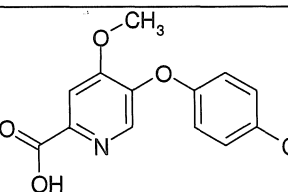
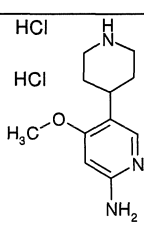
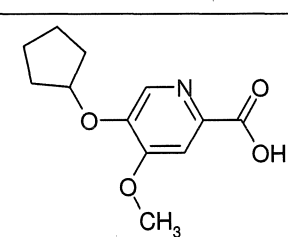
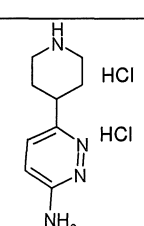
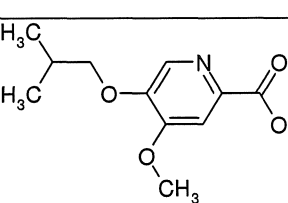
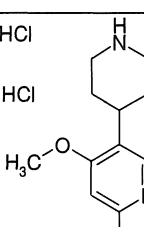
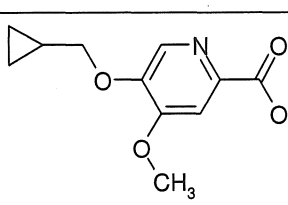
Hợp chất số	Sản phẩm trung gian amin	Sản phẩm trung gian axit carboxylic	Quy trình tổng quát	Hiệu suất %
1			I	72
2			II	82

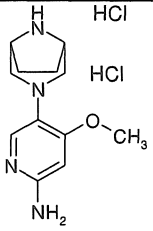
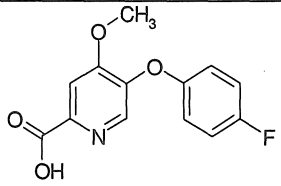
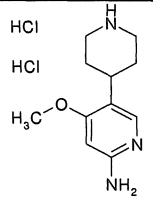
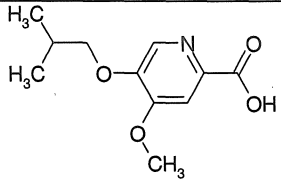
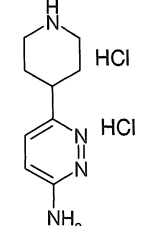
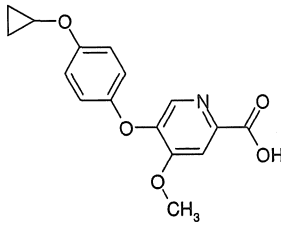
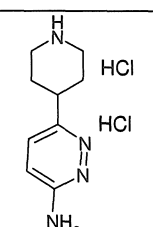
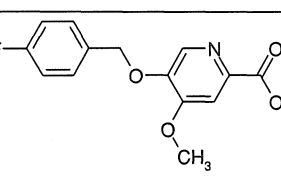
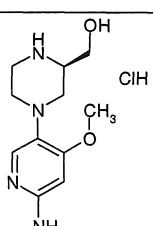
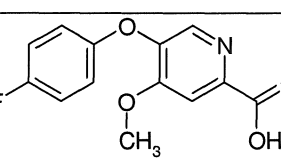
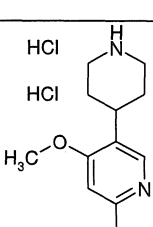
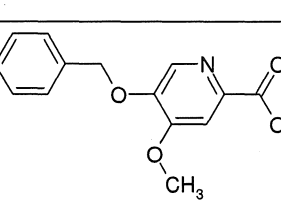
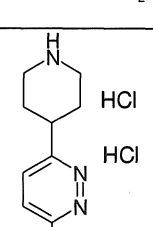
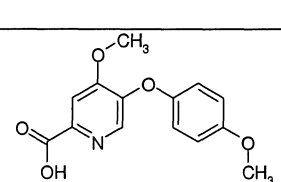
3			III	15
4			III	13
5			I	80
6			III	49
7			I	69
8			I	33
9			I	11

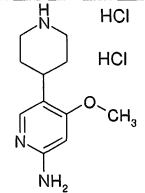
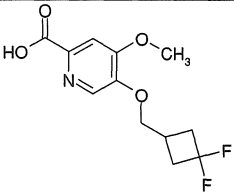
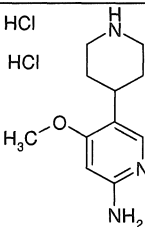
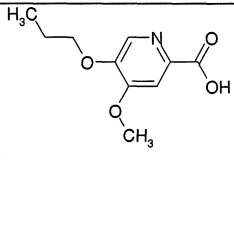
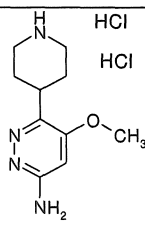
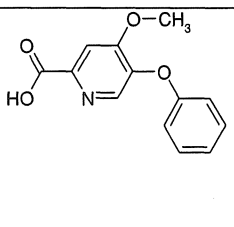
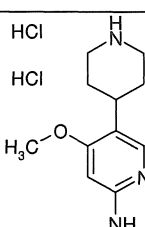
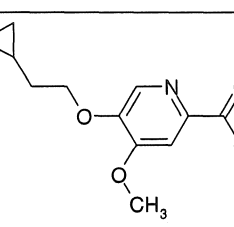
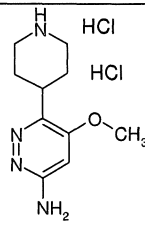
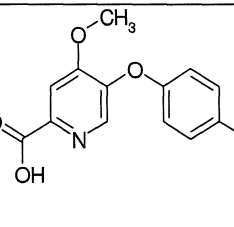
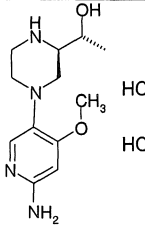
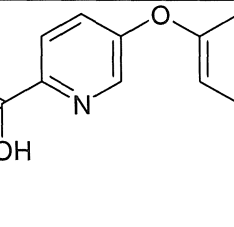
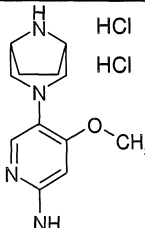
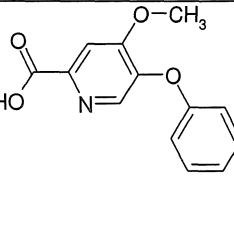
10			II	82
11			III	72
12			III	63
13			III	74
14			III	72
15			III	11
16			II	52

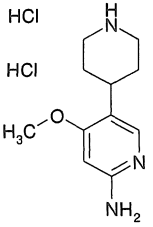
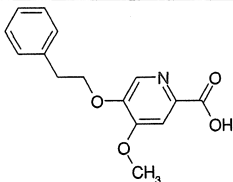
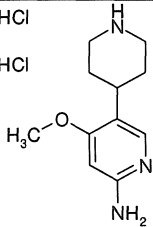
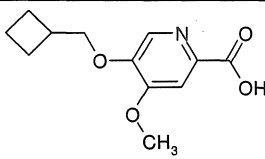
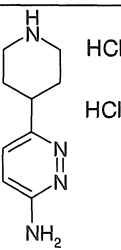
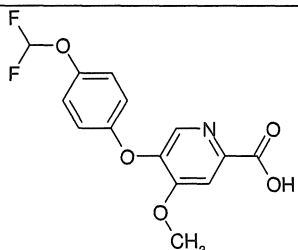
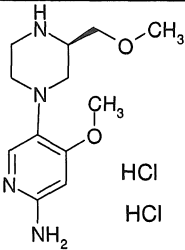
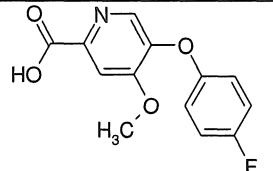
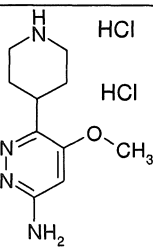
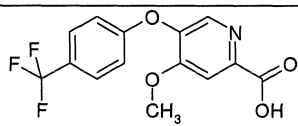
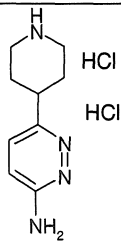
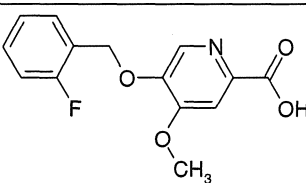
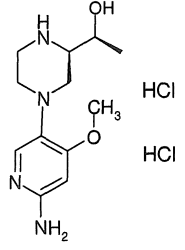
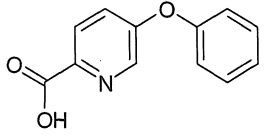
17			III	74
18			I	69
19			III	75
20			III	24
21			II	6,9
22			III	67
23			III	44

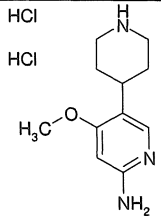
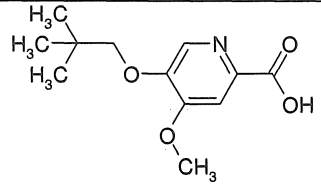
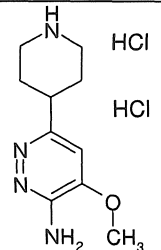
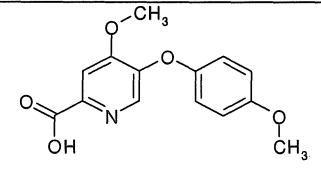
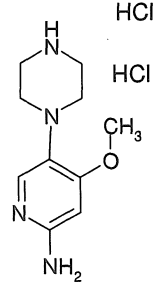
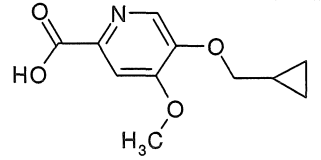
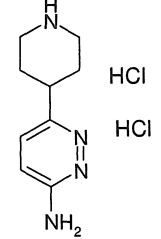
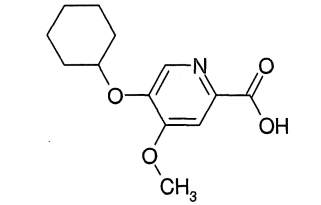
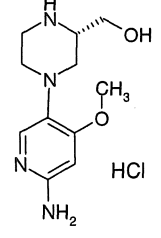
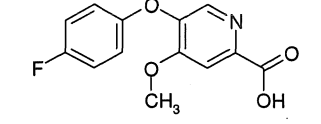
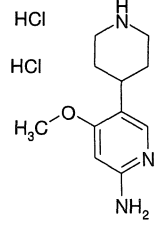
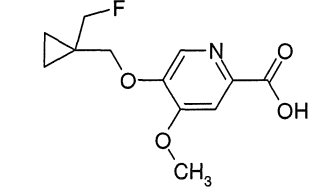
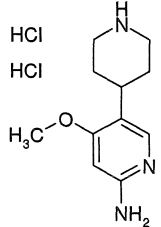
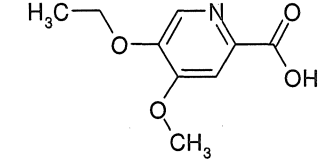
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58
28			III	76
29			II	48
30			III	39

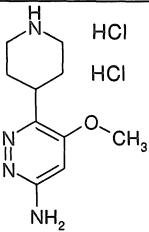
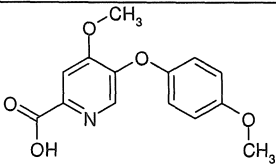
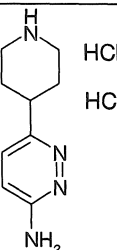
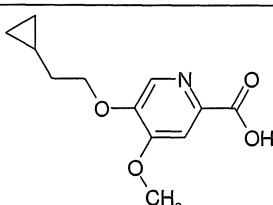
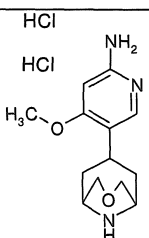
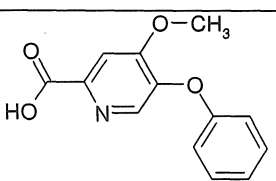
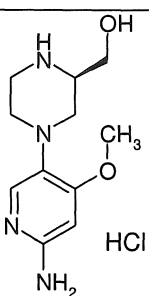
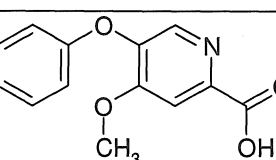
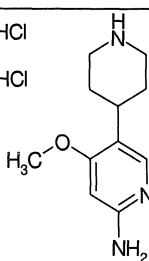
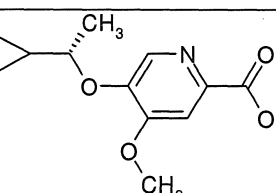
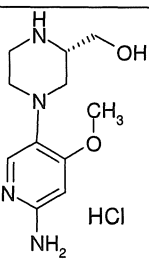
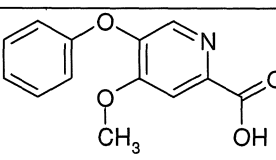
31			II	62
32			III	24
33			II	56
34			III	30
35			III	42
36			III	53
37			III	37

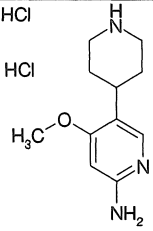
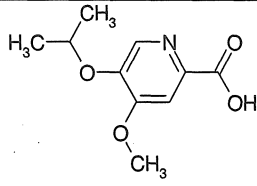
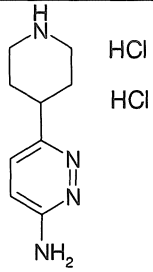
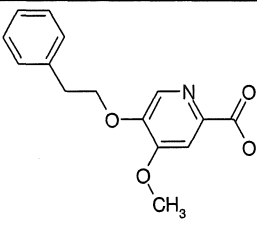
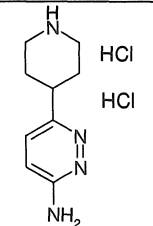
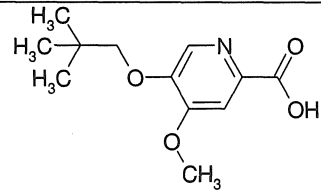
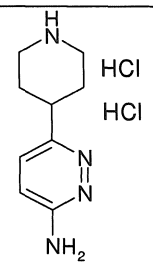
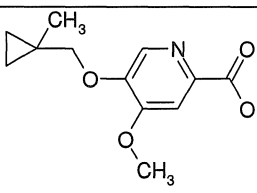
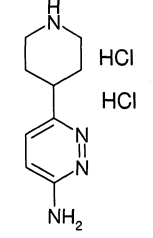
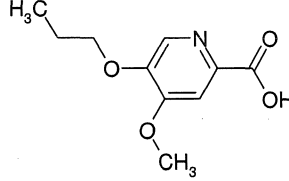
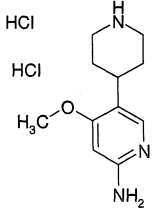
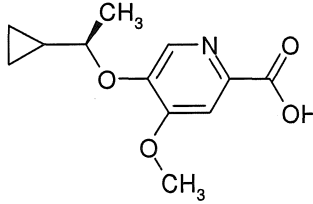
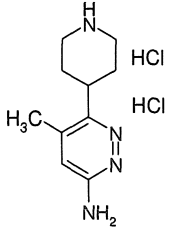
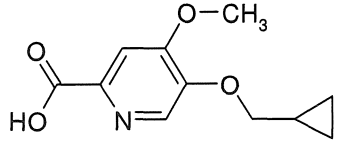
38			I	31
39			III	51
40			III	13
41			III	29
42			I	42
43			III	49
44			III	61

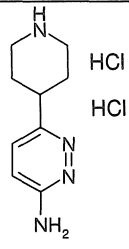
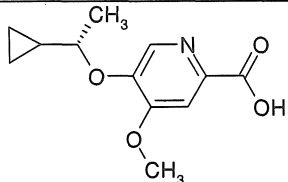
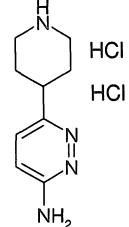
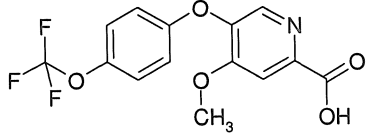
45			I	50
46			III	60
47			II	61
48			III	48
49			III	54
50			I	51
51			I	36

52			III	66
53			III	54
54			III	39
55			I	64
56			II	35
57			III	67
58			I	56

59	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	III	42
60	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	III	76
61	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	I	26
62	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	III	19
63	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	I	29
64	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	III	37
65	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2.N1CCNCC1.Cl.Cl</chem>	 <chem>CC(C)(C)COc1cc(OC)c(C(=O)O)cn1COc2ccc(OC)cc2</chem>	III	34

66	 HCl HCl		III	51
67	 HCl HCl		III	60
68	 HCl HCl		I	62
69	 HCl		I	17
70	 HCl HCl		III	47
71	 HCl		I	27

72			III	38
73			III	60
74			III	35
75			III	57
76			III	62
77			III	38
78			I	17

79	 HCl HCl		III	43
80	 HCl HCl		I	20

Bảng 3B. Số liệu phân tích cho các hợp chất **1-80** theo sáng chế.

Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	Phương pháp HPLC
1	454	0,47	1
2	437	1,07	5
3	405	0,83	1
4	453	0,86	1
5	436	0,44	1
6	464	0,80	3
7	468	0,44	1
8	462	1,02	5
9	480	1,08	5
10	419	1,02	5
11	454	0,79	1
12	436	0,78	1
13	424	0,80	1
14	423	0,87	1
15	406	0,79	1
16	406	1,52	6

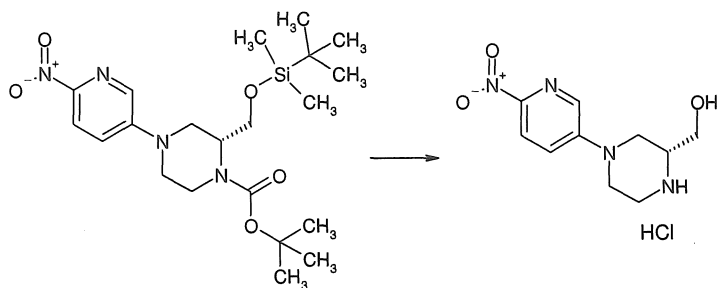
Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	Phương pháp HPLC
17	424	1,38	2
18	450	0,43	1
19	467	0,90	3
20	454	0,77	1
21	436	0,78	1
22	435	0,83	1
23	435	0,83	1
24	503	1,93	6
25	398	0,75	3
26	427	0,80	3
27	480	0,50	1
28	465	1,02	1
29	438	1,58	2
30	441	0,86	3
31	420	1,48	2
32	467	0,91	3

Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	Phương pháp HPLC
33	474	1,91	6
34	440	0,83	1
35	427	0,80	3
36	386	0,73	3
37	413	0,71	3
38	480	0,94	5
39	415	0,79	3
40	462	0,80	1
41	438	0,78	3
42	484	0,68	3
43	449	0,81	3
44	436	0,76	1
45	463	0,73	5
46	401	0,73	3
47	436	1,36	2
48	427	0,80	3
49	454	0,84	1
50	450	0,46	1
51	462	0,89	5
52	463	0,85	3
53	427	0,81	3
54	472	0,77	1
55	498	0,51	1
56	504	1,84	6

Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)	Phương pháp HPLC
57	438	0,77	3
58	450	0,49	1
59	429	0,87	3
60	466	0,77	1
61	414	0,70	3
62	412	0,76	1
63	484	0,70	3
64	445	0,74	3
65	387	0,65	3
66	466	0,82	1
67	398	0,74	3
68	477	0,73	5
69	466	0,67	3
70	427	0,78	3
71	466	0,68	1
72	401	0,69	3
73	434	0,79	3
74	400	0,81	3
75	398	0,75	3
76	372	0,66	3
77	427	0,77	3
78	398	1,24	2
79	398	0,71	3
80	490	2,60	

Tổng hợp các sản phẩm trung gian nitro

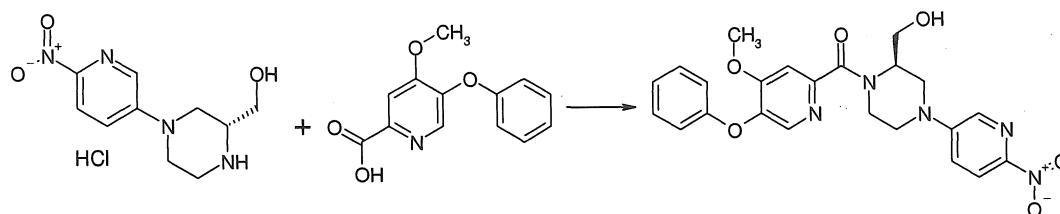
[(R)-4-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua



Este tert-butyl của axit (*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic (1,73 g, 3,82 mmol) trong DCM (10 mL) và HCl 4M(9,55 mL, 38,2 mmol) được khuấy ở RT trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 950 mg (91%)

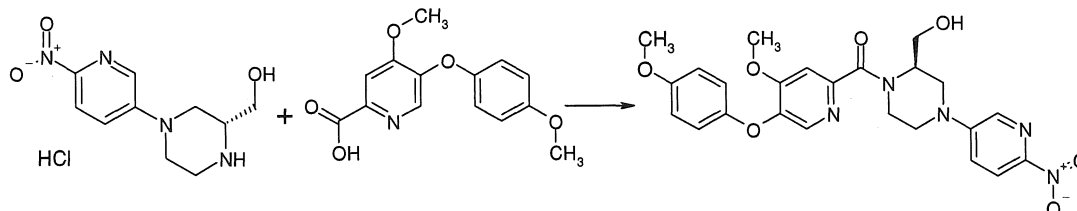
[(*R*)-2-Hydroxymetyl-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon



[(*R*)-4-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua (60,0 mg, 0,21 mmol) và axit 4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carboxylic (42,8 mg, 0,18 mmol) trong NMP (500 μ L) cùng với TBTU (70,1 mg, 0,22 mmol) và DIPEA (151 μ L, 0,87 mmol) được khuấy trong 18 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/nước/ NH_4HCO_3). Cặn được tinh chế một lần nữa sắc ký cột pha bình thường (MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 95 mg (93%)

[(*R*)-2-Hydroxymetyl-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ [(*R*)-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-2-yl]-metanol hydroclorua (60,0 mg, 0,22 mmol) và axit 4-metoxi-5-(4-metoxi-

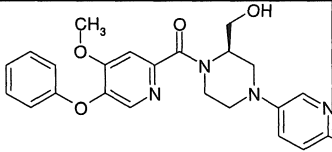
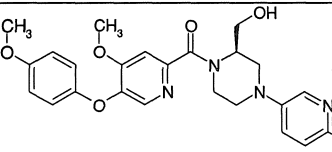
phenoxy)-pyridin-2-carboxylic (48,1 mg, 0,18 mmol) theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất trung gian [(*R*)-2-hydroxymetyl-4-(6-nitro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon.

Hiệu suất: 102 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 496 (M+H)^+$ R_t (HPLC): 0,78 min (Phương pháp 1)

Quy trình:

IV: Sản phẩm trung gian nitro (1 eq.) và Pd/C (10%) trong MeOH được khuấy trong 20 h ở rt trong khí hydro. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không và được sục argon. Cặn được lọc qua Celite® và rửa bằng MeOH. Dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/nước, điều kiện bazơ hoặc axit).

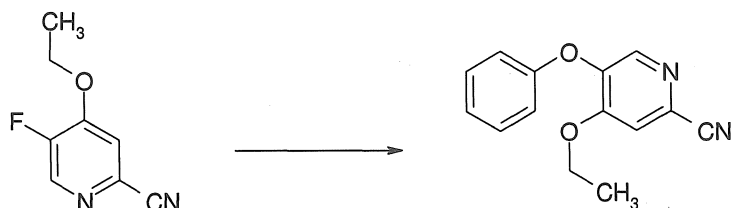
Bảng 4. Quy trình để điều chế các hợp chất **81** và **82** theo sáng chế.

Hợp chất số	Sản phẩm trung gian nitro	Quy trình tổng quát	Hiệu suất %	ESI-MS m/z $M+H^+$	HPLC R_t (min.)	Phương pháp HPLC
81		IV	47	436	0,75	1
82		IV	36	466	0,74	1

Các hợp chất **83-89** theo sáng chế thường được điều chế bằng phản ứng của sản phẩm trung gian axit carboxylic với sản phẩm trung gian amin trong các điều kiện tương tự như các điều kiện được mô tả cho quy trình tổng quát (I) trong Bảng 3A. Việc phân tích các hợp chất theo sáng chế **83-89** được tóm tắt trong Bảng 5B.

Tổng hợp các sản phẩm trung gian

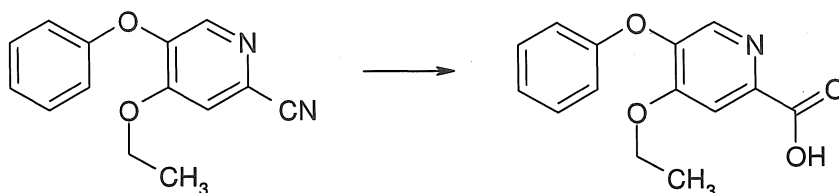
4-Etoxy-5-phenoxycolinonitril



Bổ sung phenol (339,85 mg, 3,61 mmol) và K_2CO_3 (1,25 g, 9,03 mmol) vào dung dịch của 5-fluoro-4-isopropoxypicolonitril (500 mg, 3,01 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở RT trong khí N_2 , hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến $100^\circ C$ trong 3h. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng ethyl axetat (50 mL), rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel.

Hiệu suất: 530 mg (73%) $m/z = 241$ ($M+H$) $^+$.

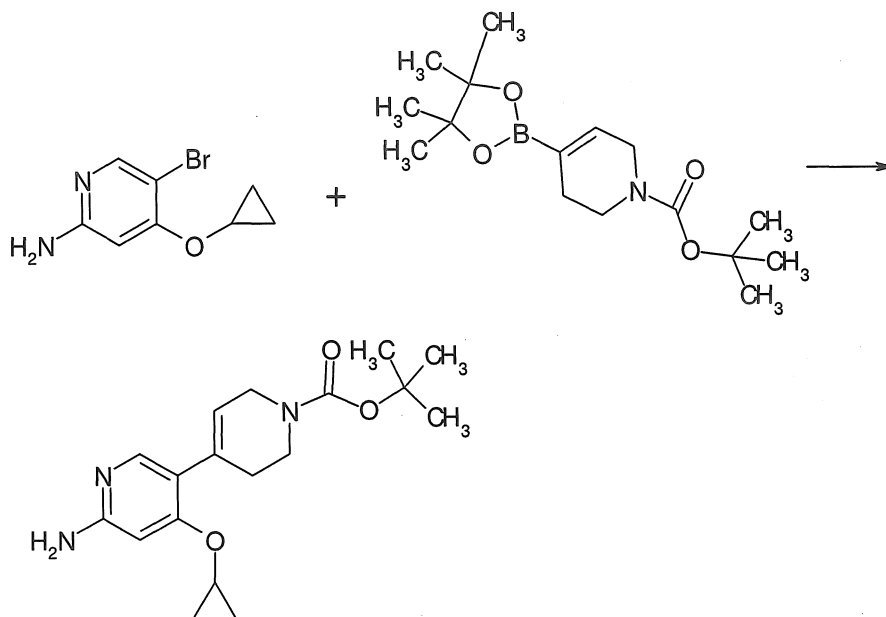
Axit 4-Etoxy-5-phenoxy-2-cyano-3-pyridine



Hỗn hợp của 4-ethoxy-5-phenoxy-2-cyano-3-pyridine (530 mg, 2,21 mmol) trong dung dịch natri hydroxit 2N (10 mL) được khuấy ở $100^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được axit hóa bằng HCl 1N để điều chỉnh độ pH = 4 và chiết bằng DCM (20 mL x 2). Các pha hữu cơ sau khi kết hợp được tách riêng và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn mà có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

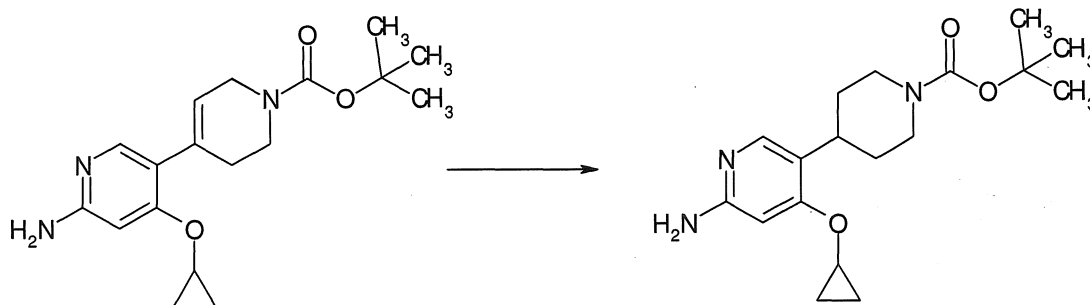
Hiệu suất: 420 mg (73%) $m/z = 260$ ($M+H$) $^+$

tert-Butyl 6-amino-4-cyclopropoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat



Bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (200 mg, 0,27 mmol) vào hỗn hợp được khuấy của 5-bromo-4-xyclopropoxypyridin-2-amin (2,1 g, 9,17 mmol), este tert-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (4,25 g, 13,75 mmol) và Cs_2CO_3 (9,0 g, 27,50 mmol) trong dioxan (60 mL) và nước (12 mL) ở rt trong khí nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót vào trong nước đá và chiết bằng DCM (50 mL x 3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn. Hiệu suất: 3 g (98%) $m/z = 332$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

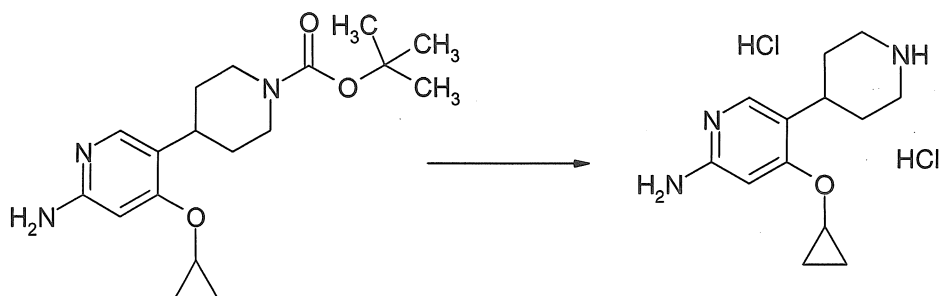
tert-Butyl 4-(6-amino-4-xyclopropoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (2 g) vào dung dịch của tert-butyl 6-amino-4-xyclopropoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat (3 g, 9,05 mmol) trong EtOH (40 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 25°C trong khí hydro trong 16 h. Chất xúc tác được lọc qua Celite®, và dịch lọc được bay hơi đến khô trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 1,8 g (60%) $m/z = 334$ (M+H)⁺.

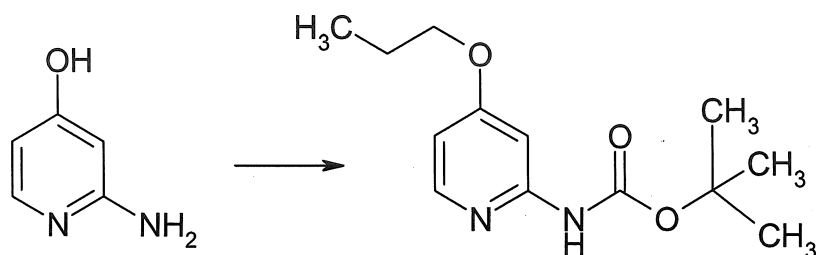
4-Xyclopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua



tert-Butyl 4-(6-amino-4-xyclopropoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,6 g, 4,8 mmol) được hòa tan trong dung dịch của HCl (g) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 2 h. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ trong áp suất được giảm. Sản phẩm thô sau đó được nghiền với Et₂O để thu được sản phẩm mong muốn mà có thể được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 1 g (90%) $m/z = 234$ (M+H)⁺.

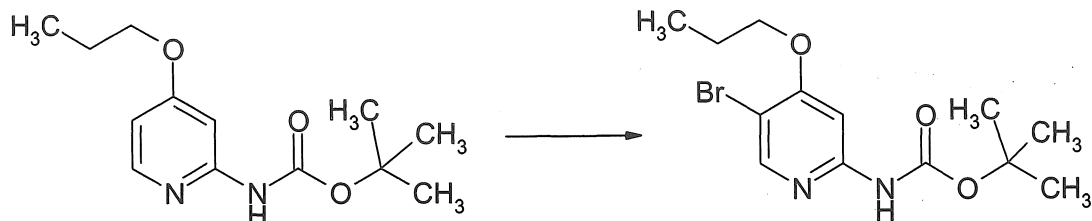
***tert*-Butyl (4-propoxypyridin-2-yl)carbamat**



Bổ sung xesi carbonat (7,42 g, 22,8 mmol), propylbromua (1,24 mL, 13,6 mmol) và xesi iodua (2,95 g, 11,4 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-aminopyridin-4-ol (1,25 g, 11,4 mmol) trong N,N-dimetylaxetamid (15 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 1 ngày. Di-*tert*-butyl dicarbonat (2,74 g, 12,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Các pha được tách riêng và lớp chất hữu cơ được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn

Hiệu suất: 787 mg (27%) $m/z = 253$ (M+H)⁺.

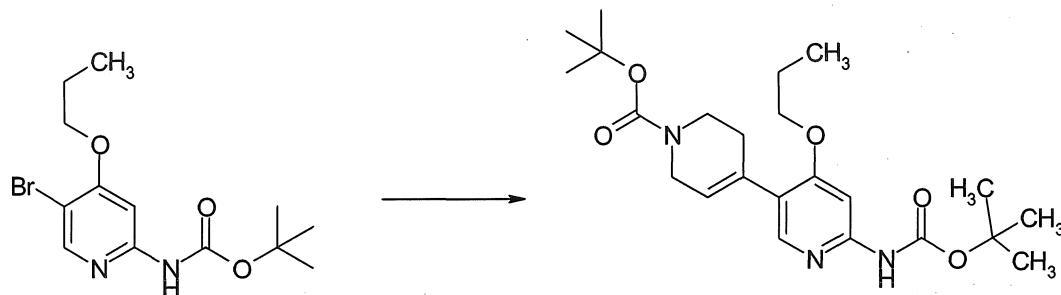
***tert*-Butyl (5-bromo-4-propoxypyridin-2-yl)carbamat**



Bổ sung từng giọt brom (0,40 g, 2,49 mmol, trong 1 mL axit axetic) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của *tert*-butyl (4-propoxypyridin-2-yl)carbamate (0,79 g, 3,11 mmol) trong axit axetic (5 mL). Sau 0,5 h một lượng nữa axit axetic (8 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, hỗn hợp này được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel đến sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 255 mg (31%) $m/z = 331$ (M+H)⁺.

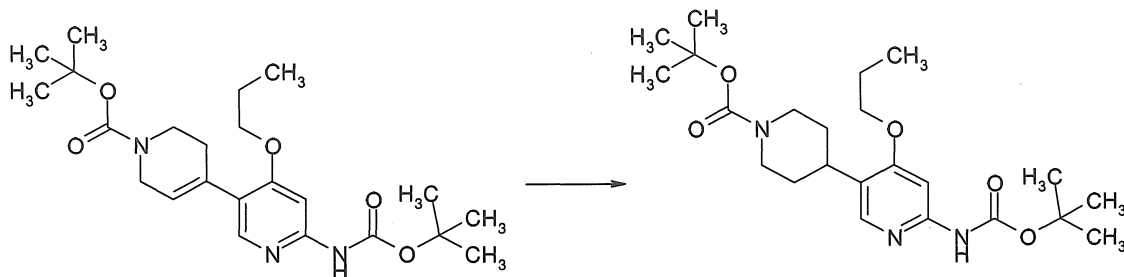
***tert*-Butyl 6-[[*tert*-butoxy]carbonylamino]-4-propoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat**



Bổ sung este *tert*-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (596 mg, 1,93 mmol), natri carbonat (dung dịch nước 2M, 0,77 mL) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-dicloropaladi(II) (56 mg, 0,077 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl (5-bromo-4-propoxypyridin-2-yl)carbamate (254 mg, 0,77 mmol) trong dioxan (4 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 24h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và lọc qua lớp chất lọc SuperCell. Dịch lọc này cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 333 mg (định lượng) $m/z = 434$ (M+H)⁺.

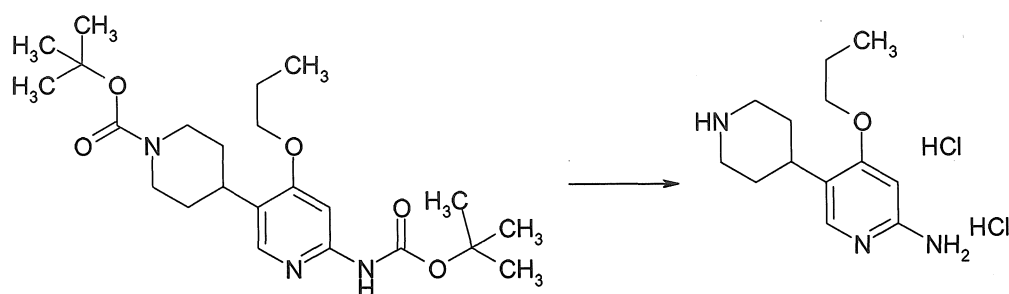
***tert*-Butyl 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-propoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat**



Bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (20% ẩm, 27 mg) vào *tert*-butyl 6-[[*(tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-propoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat (333 mg, 0,77 mmol) trong EtOH (18 mL) và EtOAc (3 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí hydro (43 psi) trong 3 ngày và lọc qua lớp chất lọc SuperCell. Dịch lọc này cô đặc trong áp suất được giảm để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 330 mg (98%) $m/z = 436 (M+H)^+$.

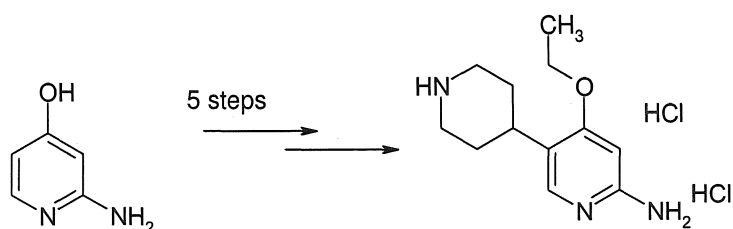
5-(Piperidin-4-yl)-4-propoxypyridin-2-amin dihydroclorua



Bổ sung dung dịch của HCl trong dioxan (2,00 mL, 4M, 8,0 mmol) vào *tert*-butyl 4-(6-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-propoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (330 mg, 0,76 mmol) trong diclorometan (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h và cô đặc. Cặn được nghiền với DCM và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 233 mg định lượng.

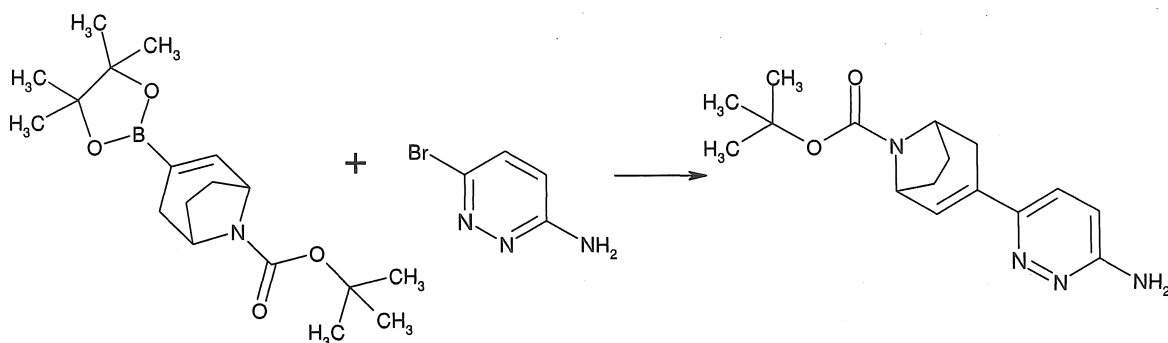
4-Etoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua



4-Etoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua có thể được tổng hợp tương tự với quy trình dùng để tổng hợp 5-(piperidin-4-yl)-4-propoxypyridin-2-amin dihydroclorua. Việc alkyl hóa 2-aminopyridin-4-ol bằng etylbromua và sau đó bảo vệ

Boc dẫn tới việc tạo thành *tert*-butyl N-(4-etoxy-pyridin-2-yl)carbamát. Việc brom hóa *tert*-butyl N-(4-etoxy-pyridin-2-yl)carbamát cũng dẫn với sự tổng hợp *tert*-butyl (5-bromo-4-etoxy-pyridin-2-yl)carbamát. Phản ứng sau đó với este *tert*-butyl của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dẫn tới việc tạo thành *tert*-butyl 6-[[*tert*-butoxy]carbonyl]amino}-4-etoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat. Trong bước tiếp theo, *tert*-butyl 4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-etoxy-pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat thu được bằng cách hydro hóa. Việc phân cắt nhóm bảo vệ Boc dẫn tới sự tổng hợp 4-etoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua.

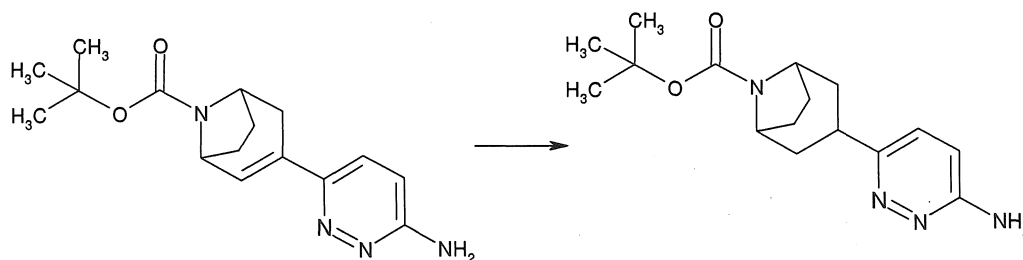
***tert*-Butyl 3-(6-aminopyridazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxylat**



Bổ sung dung dịch nước 2M của Na_2CO_3 (11,5 mL, 23,0 mmol) và chất xúc tác thể hệ 2 Xphos (136 mg, 0,17 mmol) vào *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]-oct-2-en-8-carboxylat (1,93 g, 5,75 mmol) và 6-bromopyridazin-3-amin (1,00 g, 5,75 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng argon và được khuấy ở 100°C trong 2 h. Tất cả các hợp chất bay hơi được bay hơi trong áp suất được giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký pha thường để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 0,80 g (46%) ESI-MS: $m/z = 303$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

***tert*-Butyl-3-(6-aminopyridazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat**

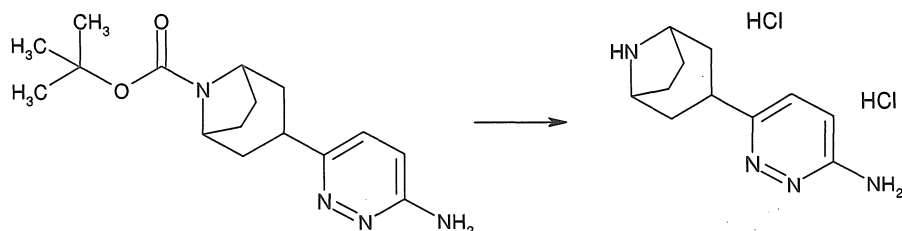


Bổ sung Pd/C (250 mg) trong nito vào *tert*-butyl 3-(6-aminopyridazin-3-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-8-carboxylat (0,80 g, 2,65 mmol) trong MeOH (30 mL). Hỗn

hợp phản ứng này được loại khí và hydro hóa trong khí hydro 3 bar ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 800 mg (định lượng) ESI-MS: $m/z = 305 (M+H)^+$

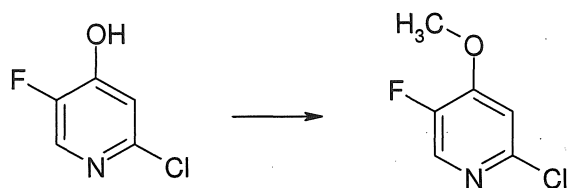
6-{8-Azabixclo[3.2.1]octan-3-yl}pyridazin-3-amin dihydroclorua



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan vào *tert*-butyl 3-(6-aminopyridazin-3-yl)-8-azabixclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (800 mg, 2,63 mmol) trong một thể tích thích hợp DCM và được khuấy ở RT cho đến khi phản ứng hoàn thành. Tất cả các hợp chất bay hơi được bay hơi trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 700 mg (96%) ESI-MS: $m/z = 205 (M+H)^+$

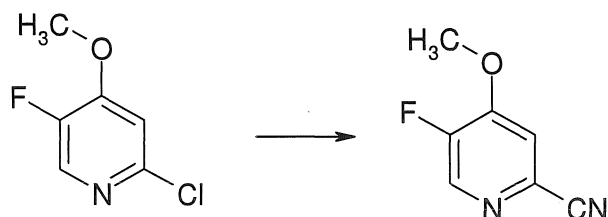
2-Chloro-5-floro-4-metoxypyridin



Bổ sung iodometan (1,15 g, 8,13 mmol) vào 2-cloro-5-flopyridin-4-ol (1 g, 7,05 mmol) và K_2CO_3 (1,27 g, 9,16 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 1 g (91%) $m/z = 162 (M+H)^+$

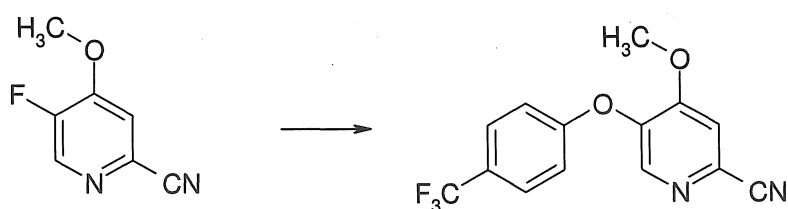
5-Floro-4-metoxypicolonitril



Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg, 0,62 mmol) vào 2-cloro-5-floro-4-metoxypyridin (1,0 g, 6,2 mmol), kẽm xyanua (800 mg, 6,8 mmol) và dppf (34 mg, 0,62 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở RT trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 150°C trong khí nitơ trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng nước (30 mL)) và chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 700 mg (74 %) $m/z = 153$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

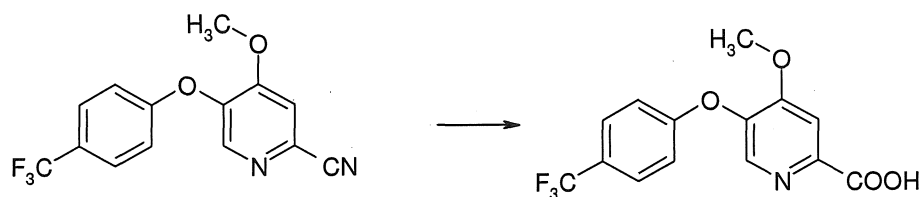
4-Metoxy-5-(4-(triflorometyl)phenoxy)picolinonitril



Bổ sung 4-(triflorometyl)phenol (746 mg, 4,6 mmol) và K_2CO_3 (636 mg, 4,6 mmol) vào 5-floro-4-metoxypicolinonitril (700 mg, 4,6 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được kết hợp lại, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 1 g (80 %) $m/z = 295$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Axit 4-Metoxy-5-(4-(triflorometyl)phenoxy)picolinic

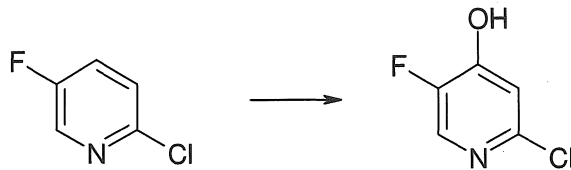


Bổ sung 4-metoxy-5-(4-(triflorometyl)phenoxy)picolinonitril (700 mg, 2,4 mmol) vào dung dịch của NaOH (1,6 g, 40 mmol) trong nước (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 6M để điều chỉnh pH = 2, chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm để thu được sản phẩm thô mà có thể được sử dụng trực tiếp mà không cần

tinh chế thêm;

Hiệu suất: 700 mg (94%) $m/z = 314$ (M+H)⁺.

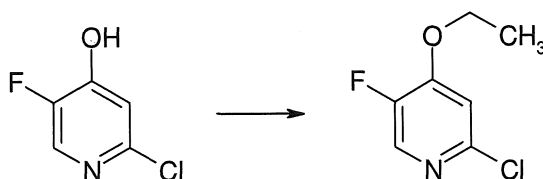
2-Cloro-5-flopyridin-4-ol



Trong khí nito ở -78°C, bổ sung lithi diisopropylamit (24,7 mL, 49,4 mmol, 2M trong tetrahydrofuran) từng giọt trong 30 min vào dung dịch được khuấy của 2-cloro-5-flopyridin (5,0 g, 38 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78 °C trong 2 h. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch của trimetyl borat (7,9 g, 76,03 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL) trong 20 min. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 2 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và axit axetic (6,5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 min. Bổ sung từng giọt hydro peoxit (11,5 mL, dung dịch 30%) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước NaS₂O₄ bão hòa. HCl 5N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi chiết bằng EtOAc (50 mL x 3), các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

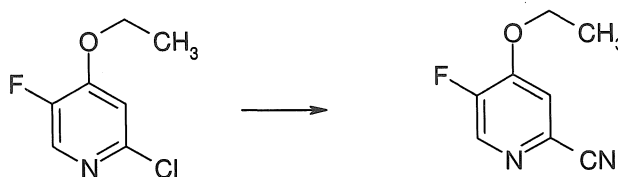
Hiệu suất: 3,8 g (68%) . $m/z = 149$ (M+H)⁺.

2-Cloro-4-etoxy-5-flopyridin



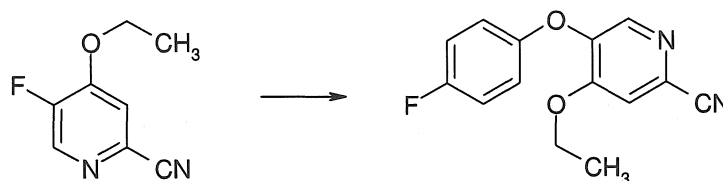
Bổ sung iodoetan (9,51 g, 61,00 mmol) vào 2-cloro-5-flopyridin-4-ol (2, 3,0 g, 20,33 mmol) và bạc (I) carbonat (8,4 g, 30,50 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C trong khí nito. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 3,0 g (84%) $m/z = 177$ (M+H)⁺.

4-Etoxy-5-flopicolinonitril

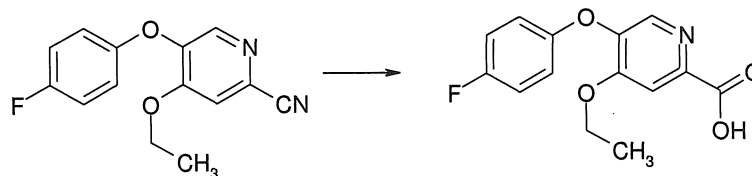
Bổ sung dixyano kẽm (141 mg, 1,2 mmol), kẽm (22,3 mg, 0,34 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) vào 2-cloro-4-etoxy-5-flopyridin (300 mg, 1,71 mmol) trong DMF (10 mL) trong khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 150°C trong 3h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 220 mg (78%) LC-MS: m/z 167 [M+H]⁺.

4-Etoxy-5-(4-flophenoxy)picolinonitril

Bổ sung 4-etoxy-5-flopicolinonitril (200 mg, 1,2 mmol) một phần vào 4-flophenol (202 mg, 1,81 mmol) và K₂CO₃ (249 mg, 1,81 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 3 h. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 220 mg (71%) m/z = 259 (M+H)⁺.

Axit 4-Etoxy-5-(4-flophenoxy)picolinic

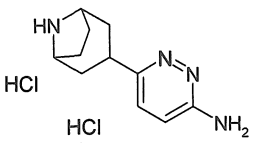
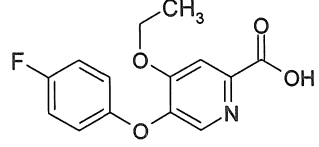
Hỗn hợp của 4-etoxy-5-(4-flophenoxy)picolinonitril (500 mg, 1,94 mmol) trong dung dịch natri hydroxit 2N (10 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N để điều chỉnh đến độ pH = 4 và chiết bằng DCM (20 mL x 2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước

và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm để thu được sản phẩm thô mong muốn.

Hiệu suất: 490 mg (91%) $m/z = 278$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bảng 5A. Quy trình để điều chế các hợp chất **83-89** theo sáng chế.

Hợp chất số	Sản phẩm trung gian Amin	Sản phẩm trung gian Axit carboxylic	Quy trình chung	Hiệu suất %
83			I	32
84			I	33
85			I	66
86			I	20
87			I	18
88			I	21

89			I	15
-----------	---	--	----------	-----------

Bảng 5B. Số liệu phân tích cho các hợp chất **83-89** theo sáng chế.

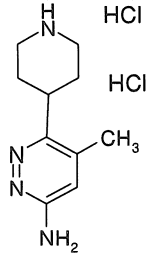
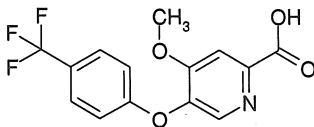
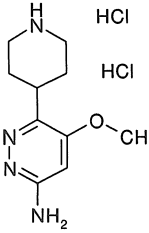
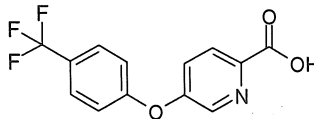
Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
83	420	0,79
84	461	0,84
85	450	0,83
86	463	0,84
87	518	0,97
88	438	0,80
89	465	0,82

Các quy trình tổng quát:

Quy trình để điều chế các hợp chất theo sáng chế **90** và **91** được tóm tắt trong Bảng 6A. Việc phân tích các hợp chất theo sáng chế **90** và **91** được tóm tắt trong Bảng 6B.

V: Bổ sung DIPEA (3,0 eq.) và HATU (1,0 eq.) vào axit carboxylic (1,0 eq.) (sản phẩm trung gian 2 trong bảng 6A dưới đây) trong DMF và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 min ở rt. Amin (1,0 eq) (sản phẩm trung gian 1 trong bảng 6A sau đây) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau khi lọc được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/nước + TFA hoặc các điều kiện bazo).

Bảng 6A. Quy trình tổng quát để điều chế các hợp chất **90** và **91** theo sáng chế.

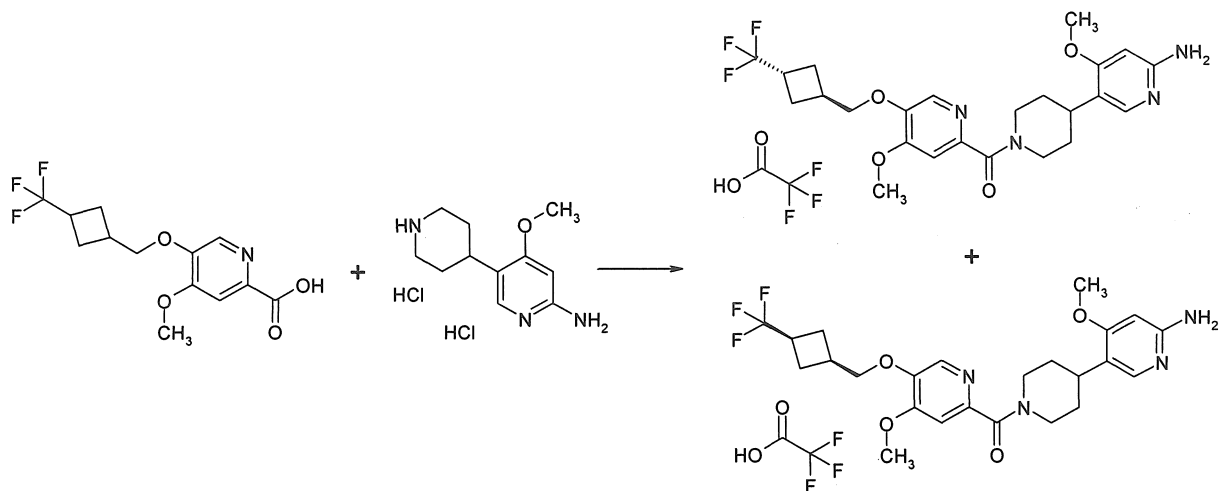
Hợp chất số	Amin (sản phẩm trung gian 1)	Axit carboxylic (sản phẩm trung gian 2)	Quy trình tổng quát	Hiệu suất %
90			V	55
91			V	31

Bảng 6B. Số liệu phân tích cho các hợp chất theo sáng chế 90 và 91.

Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
90	488	0,86 (Phương pháp 7)
91	474	0,87 (Phương pháp 7)

Các hợp chất 92 và 93:

Muối TFA của 4-Methoxy-5-[1-(4-methoxy-5-{[3-(triflorometyl)-xyclobutyl]methoxy}-pyridin-2-carbonyl)piperidin-4-yl]pyridin-2-amin

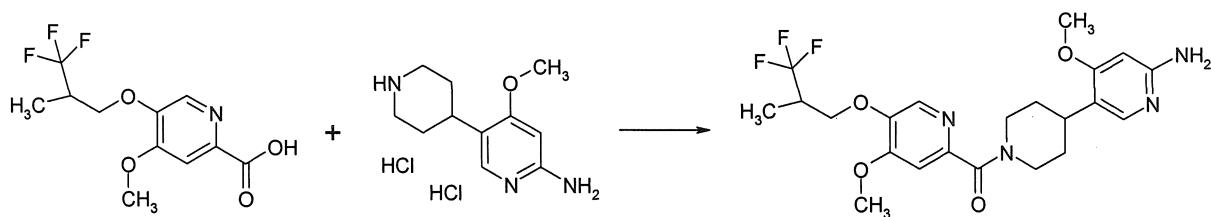


Axit 4-Metoxi-5-(3-triflorometyl-xyclobutylmetoxi)-pyridin-2-carboxylic (40 mg, 0,13 mmol), DIPEA (113 μ L, 0,66 mmol), HATU (54 mg, 0,144 mmol) và 4-metoxi-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua (37 mg, 0,13 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy qua đêm ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/ nước + TFA) để thu được cả hai chất đồng phân lập thể.

Hiệu suất: hợp chất **92** (chất đồng phân trans): 5 mg (6%) HPLC R_t : 0,50 min (phương pháp 12) và hợp chất **93** (chất đồng phân cis): 8 mg (10%) HPLC R_t : 0,48 min (phương pháp 12), ESI-MS: $m/z = 495$ (M+H)⁺

Hợp chất 94:

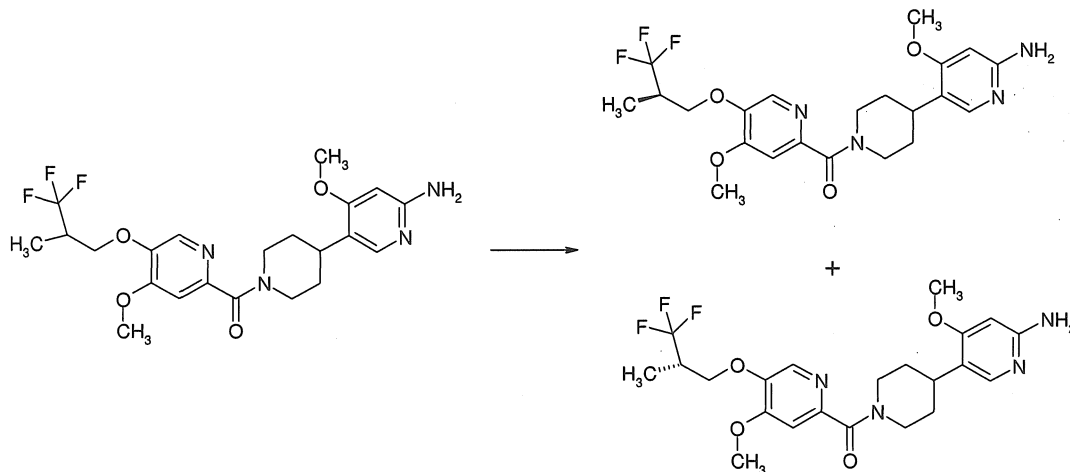
4-Metoxi-5-{1-[4-metoxi-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}pyridin-2-amin



Axit 4-Metoxi-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylic (110 mg, 0,39 mmol), DIPEA (271 μ L, 1,58 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) và 4-metoxi-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua (121 mg, 0,43 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy 2 h ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột PR. Hiệu suất: 110 mg (60%) ESI-MS: $m/z = 469$ (M+H)⁺ HPLC R_t : 0,71 min (phương pháp 13)

Các chất đồng phân đối ảnh của 4-Metoxy-5-(1-{4-metoxy-5-[3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-pyridin-2-amin (94):

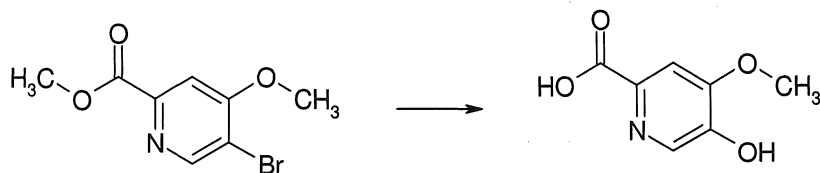
4-Metoxy-5-(1-{4-metoxy-5-[(2S)-3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-pyridin-2-amin và 4-Metoxy-5-(1-{4-metoxy-5-[(2R)-3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-2-amin



4-Metoxy-5-{1-[4-metoxy-5-(3,3,3-trifloro-2-metylpropoxy)pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}pyridin-2-amin (292 mg, 0,62 mmol) được phân tách thêm bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC, cacbon dioxide siêu tới hạn carbondioxide/20 mM NH₃ trong EtOH, Chiral ART, ®Amylose-SC 20x250 mm, 5 µM) để thu được cả hai chất đồng phân đối ảnh **94a** (phân đoạn rửa giải thứ nhất) và **94b** (phân đoạn rửa giải thứ hai). Hóa học lập thể được gán ngẫu nhiên.

Hiệu suất: 70 mg (48%, hợp chất **94a**; R_t: 5,69 min) và 74 mg (50%, hợp chất **94b**; R_t: 6,23 min).

Axit 5-Hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic

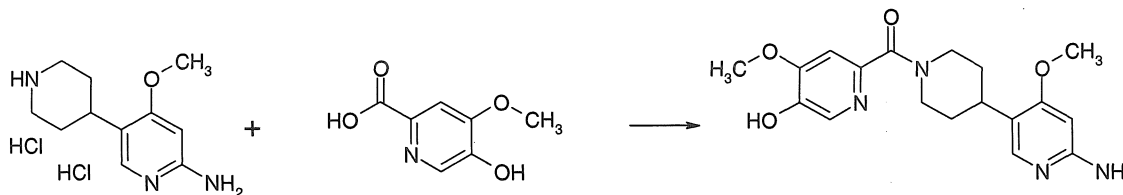


Kali hydroxit (6,28 g, 111,98 mmol) trong 50 ml nước được bổ sung vào methyl 5-bromo-4-metoxypyridin-2-carboxylat (5,00 g, 20,32 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml). Di-*tert*-Butyl-(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametyl-biphenyl-2-yl)-phosphan (1,57 g, 3,27 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (949 mg, 1,04 mmol) được bổ sung vào trong argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 2h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được axit hóa bằng HCl

4M và chất rắn được lọc ra. Pha lỏng được cô đặc và kết tủa được thu gom, rửa và làm khô.

Hiệu suất: 2,61g (76%) ESI-MS: $m/z = 170$ ($M+H$)⁺

6-[4-(6-Amino-4-metoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carbonyl]-4-metoxypyridin-3-ol



Bổ sung DIPEA (407 μ l, 2,36 mmol) và 4-methoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua (331 mg, 1,18 mmol) vào axit 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylic (100 mg, 0,59 mmol) trong DMF (5 mL). Sau đó, HATU (225 mg, 0,59 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở rt và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề.

Hiệu suất: 140 mg (66%) ESI-MS: $m/z = 359$ ($M+H$)⁺ R_t (HPLC): 0,61 min

(phương pháp 10)

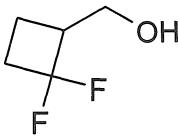
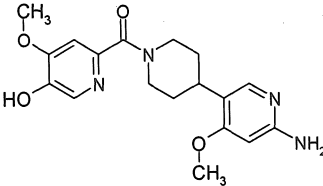
Các quy trình tổng quát:

Quy trình để điều chế hợp chất **95** theo sáng chế được tóm tắt trong Bảng 7A. Việc phân tích hợp chất này **95** theo sáng chế được tóm tắt trong Bảng 7B.

VI: Bổ sung rượu (2,4 eq.) (sản phẩm trung gian 1 trong bảng 7A sau đây), TPP (2,7 eq.) và DTAD (2,5 eq.) vào 6-[4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carbonyl]-4-metoxypyridin-3-ol (1,0 eq.) (sản phẩm trung gian 2 trong bảng 7A sau đây) trong dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1h. Nếu phản ứng thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/nước + TFA).

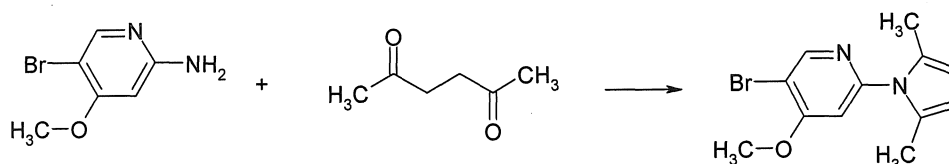
Nếu phản ứng không thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn, một lượng TPP (2,7 eq.) và DTAD (2,5 eq.) được bổ sung vào cho đến khi quá trình chuyển hóa hoàn thành. Sau mỗi lần bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1h. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột PR (ACN/nước + TFA).

Bảng 7A. Quy trình tổng quát để điều chế hợp chất **95** theo sáng chế.

Hợp chất số	Rượu (sản phẩm trung gian 1)	Nhân (sản phẩm trung gian 2)	Quy trình chung	Hiệu suất %
95			VI	Định lượng

Bảng 7B. Số liệu phân tích cho hợp chất theo sáng chế 95.

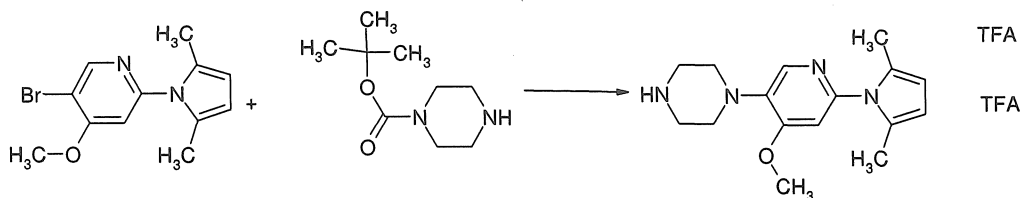
Hợp chất số	ESI-MS m/z, M+H ⁺	HPLC R _t (min.)
95	463	0,65 (Phương pháp 13)

Quy trình thay thế dùng để điều chế hợp chất 1**5-{4-[5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperazin-1-yl}-4-metoxypyridin-2-Amin****5-Bromo-2-(2,5-dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin**

5-Bromo-4-methoxy-pyridin-2-ylamin (9,50 g, 46,79 mmol), hexan-2,5-dion (7,08 mL, 60,83 mmol) và axit p-toluensulfonic (0,81 g, 4,68 mmol) trong toluen (80 mL) được khuấy qua đêm ở 120°C sử dụng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm, hấp thu trong DCM và tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM).

Hiệu suất: 7,60 g (58%) ESI-MS: m/z = 281 [M+H]⁺ R_t(HPLC): 1,13 min (phương pháp 7)

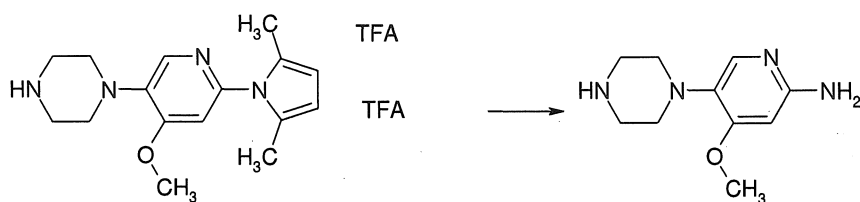
1-[6-(2,5-Dimetyl-1H-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin bis(axit trifloroaxetic)



Phản ứng được thực hiện trong khí argon. 5-Bromo-2-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin (1,00 g, 3,56 mmol), *tert*.-butyl piperazin-1-carboxylat (0,73 g, 3,92 mmol), CPhos-3G-metan sulfonat (0,30 g, 0,36 mmol) và xesi carbonat (3,48 g, 10,67 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong DCM (20 mL) và TFA (1,37 mL; 17,76 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 ngày ở rt và sau khi bổ sung cùng lượng của TFA hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được bay hơi đến khô và được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 1,80 g (98%) ESI-MS: $m/z = 287$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,67 min (phương pháp 7)

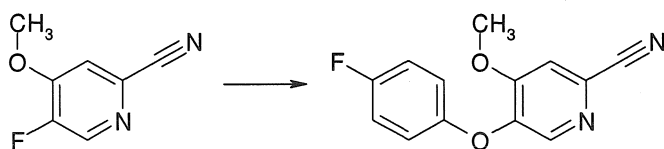
4-Metoxy-5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-amin



1-[6-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrol-1-yl)-4-metoxypyridin-3-yl]piperazin bis(axit trifloro axetic) (1,20 g, 2,33 mmol), hydroxylamin hydroclorua (0,70 g, 10,03 mmol) và trietylamin (1,00 mL, 7,11 mmol) trong EtOH/nước (1/1; 16 mL) được khuấy qua đêm ở 80°C. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + NH_3).

Hiệu suất: 290 mg (60%) ESI-MS: $m/z = 209$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,35 min (phương pháp 11)

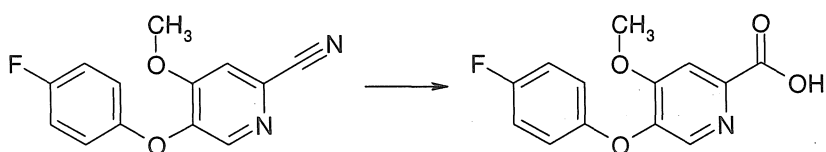
5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonitril



5-Fluoro-4-metoxypyridin-2-carbonitril (1,00 g; 6,57 mmol), 4-flophenol (0,88 g; 7,89 mmol) và kali carbonat (2,00 g; 14,46 mmol) được khuấy trong NMP ở 105°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, tách riêng, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được nghiền với PE, lọc và làm khô trong lò sấy ở 60°C.

Hiệu suất: 1,54 g (96%) ESI-MS: m/z = 245 [M+H]⁺ R_t(HPLC): 1,03 min (phương pháp 7)

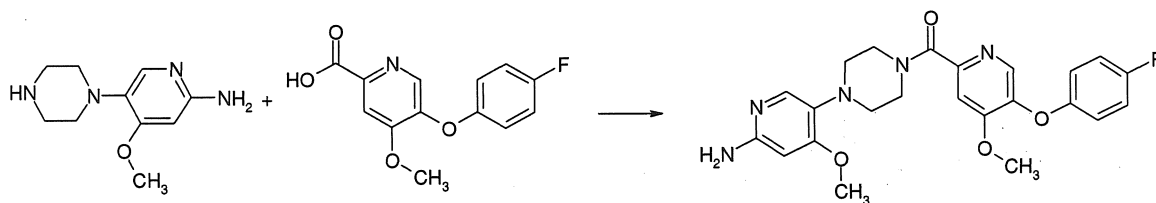
Axit 5-(4-Flophenox)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



5-(4-Flophenox)-4-metoxypyridin-2-carbonitril (1,54 g; 6,31 mmol) và NaOH (2 mol/L, dung dịch nước; 15,40 mL, 30,80 mmol) được khuấy ở 105°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và được để trong 3 ngày. Kết tủa thu được được lọc và nghiền trong nước. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên tới 50°C và độ pH được điều chỉnh tới pH=7 sử dụng HCl (4 mol/L, dung dịch nước). Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng EE và làm khô trong lò sấy ở 60°C.

Hiệu suất: 0,84 g (51%) ESI-MS: m/z = 264 [M+H]⁺ R_t(HPLC): 0,77 min (phương pháp 7).

5-{4-[5-(4-Flophenox)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperazin-1-yl}-4-metoxypyridin-2-Amin



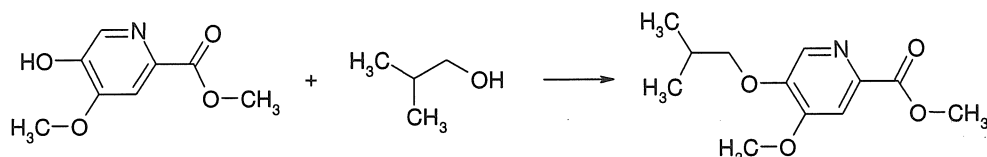
Axit 5-(4-Flophenox)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (0,40 g; 1,92 mmol), HATU (0,75 g; 1,97 mmol) và DIPEA (1,16 mL; 6,72 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong 30 phút ở rt. 4-Metox-5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-amin (0,52 g; 1,98 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + NH₃).

Hiệu suất: 0,31 g (36%) ESI-MS: $m/z = 454$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,88 min (phương pháp 11)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 39

4-Metoxi-5-{1-[4-metoxi-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}-pyridin-2-amin của axit trifloro axetic

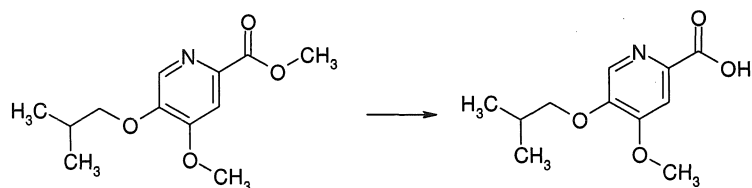
Metyl-4-metoxi-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylat



Metyl-5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylat (0,40 g, 2,18 mmol), 2-metylpropan-1-ol (0,40 mL, 4,37 mmol) và TPP (1,72 g, 6,55 mmol) trong THF được khuấy trong 10 phút ở rt. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá và DTAD (1,51 g; 6,55 mmol) được bổ sung vào. Sau 30 phút hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

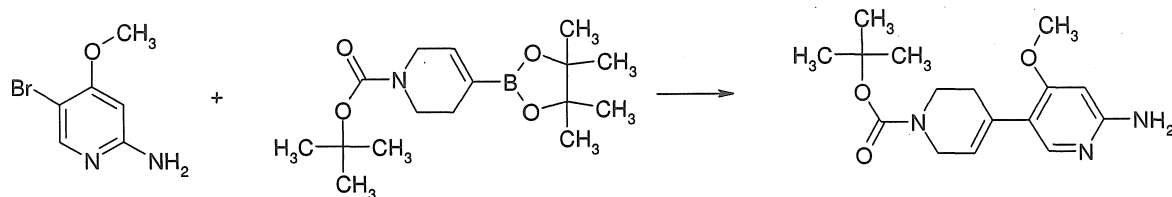
Hiệu suất: 0,30 g (57%) ESI-MS: $m/z = 240$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,85 min (phương pháp 7).

Axit 4-Metoxi-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylic



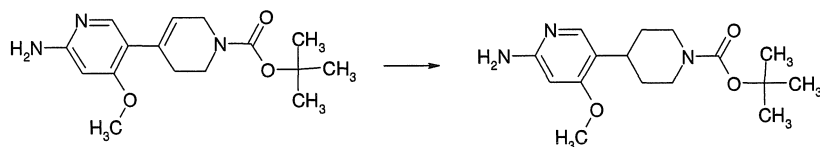
Metyl-4-metoxi-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylat (0,30 g; 1,25 mmol) và NaOH (4 mol/L, dung dịch nước; 0,47 mL; 1,88 mmol) trong MeOH (8 mL) được khuấy ở RT trong 3 ngày. Độ pH của hỗn hợp phản ứng này được trung hòa sử dụng HCl (4 mol/L; dung dịch nước) và các dung môi được loại bỏ trong áp suất được giảm. DCM và một lượng nhỏ MeOH được bổ sung vào cặn. Nguyên liệu không tan được lọc ra và nước cái được loại bỏ trong áp suất được giảm. Cặn được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 0,20 g (71%) ESI-MS: $m/z = 226$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,76 min (phương pháp 7).

tert-Butyl 6-amino-4-methoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat

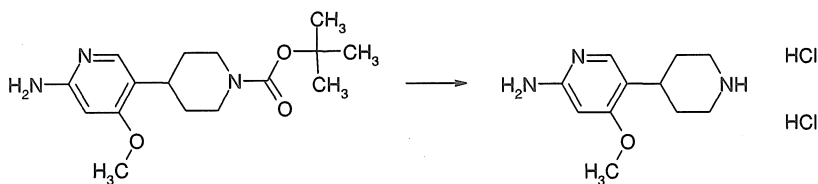
Phản ứng được thực hiện trong khí argon. 5-Bromo-4-metoxypyridin-2-amin (7,40 g; 32,80 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (11,16 g; 36,08 mmol) và natri carbonat (2 mol/L, dung dịch nước; 65,60 mL; 131,21 mmol) trong 1,4-dioxan (300 mL) được sục argon. Sau 5 phút Xphos 2nd Gen. (0,77 g; 0,98 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trong lọ kín ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong nước và chiết vài lần bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH).

Hiệu suất: 9,69 g (97%) ESI-MS: $m/z = 306$ [M+H]⁺ R_t(HPLC): 0,83 min (phương pháp 10)

tert.-Butyl 4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-piperidin-1-carboxylat

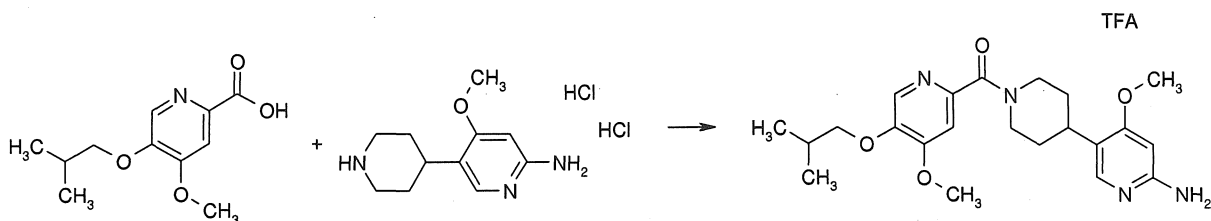
Trong khí hydro (thiết bị Parr; 50 psi) *tert*-butyl 6-amino-4-methoxy-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipyridin]-1'-carboxylat (5,11 g; 16,73 mmol) và Pd/C (10%; 0,60 g) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở RT trong 41,5 giờ. Một lượng chất xúc tác nữa được bổ sung hai lần và hỗn hợp phản ứng này được được hydro hóa tiếp. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, nước cái được cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 4,71 g (92%) ESI-MS: $m/z = 308$ [M+H]⁺ R_t(HPLC): 0,82 min (phương pháp 10)

4-Metoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua

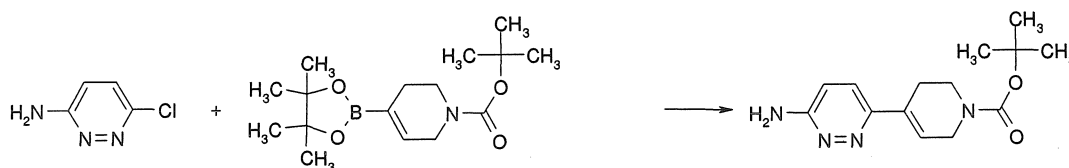
tert.-Butyl 4-(6-amino-4-methoxypyridin-3-yl)-piperidin-1-carboxylat (6,90 g; 22,45 mmol) và HCl (4 mol/L; dung dịch trong 1,4-dioxan; 69,00 mL; 224,47 mmol) trong DCM (89,70 mL) được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được nghiền trong EE và lọc. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 5,30 g (84%) ESI-MS: $m/z = 208$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,66 min (phương pháp 11)

4-Metoxy-5-{1-[4-metoxy-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}-pyridin-2-amin của axit trifloro axetic

Axit 4-Metoxy-5-(2-metylpropoxy)pyridin-2-carboxylic (80 mg; 0,36 mmol), 4-metoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua (96 mg; 0,36 mmol), DIPEA (0,24 mL; 1,42 mmol) và HATU (149 mg; 0,39 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

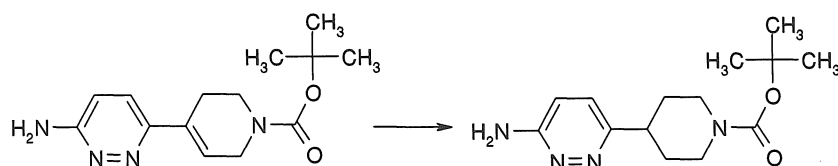
Hiệu suất: 0,11 g (72%) ESI-MS: $m/z = 415$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,80 min (phương pháp 7).

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 17**6-{1-[5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}pyridazin-3-Amin*****tert.*-Butyl 4-(6-aminopyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat**

Phản ứng được thực hiện trong khí argon. 6-clopyridazin-3-amin (5,20 g; 40,14 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (13,65 g; 44,15 mmol) và natri carbonat (2 mol/L, dung dịch nước; 80,28 mL; 160,56 mmol) trong 1,4-dioxan (350 mL) được sục argon. Sau 5 phút Xphos 2nd Gen. (0,95 g; 1,20 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong lọ kín ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong MeOH, kết tủa bằng nước và lọc. Kết tủa thu được được làm khô trong lò sấy ở 50°C. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 277$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,78 min (phương pháp 10)

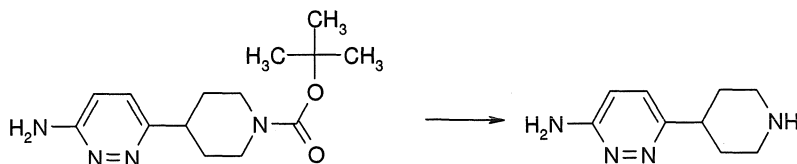
***tert*.-Butyl 4-(6-aminopyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylat**



Trong khí hydro (thiết bị Parr; 4 bar) *tert*.-butyl 4-(6-aminopyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (4,85 g; 17,55 mmol) và Pd/C (10%; 0,50 g) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở RT trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc nước cái được cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 279$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,86 (phương pháp 11)

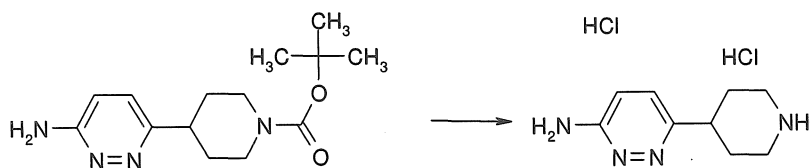
6-(Piperidin-4-yl)pyridazin-3-Amin



tert.-Butyl 4-(6-aminopyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylat (4,89 g; 17,55 mmol) được khuấy trong 1 giờ ở TFA (20 mL; 259,25 mmol). Dung môi được bay hơi và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH + NH₃).

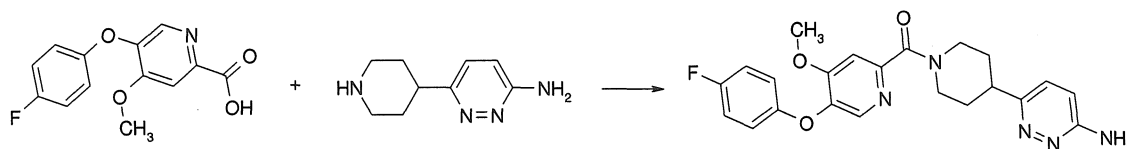
Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 179$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): đỉnh phun (phương pháp 11)

Amin được sử dụng thay thế:

6-(Piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua

Phản ứng được thực hiện sử dụng khí argon. *tert.*-Butyl 4-(6-aminopyridazin-3-yl)-piperidin-1-carboxylat (1,00 g; 3,59 mmol) và HCl (4 mol/L, dung dịch trong 1,4-dioxan; 2,96 mL; 11,84 mmol) trong ACN (6 mL) được khuấy ở 35°-40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống RT và pha loãng bằng isopropylaxetat. Sau 10 phút khuấy, kết tủa thu được được lọc rửa và làm khô trong lò sấy ở 45°C.

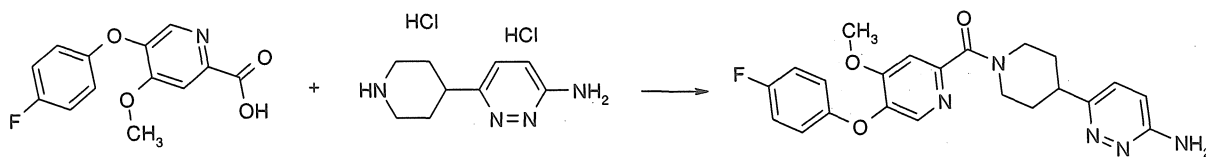
Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 179$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,94 min (phương pháp 14)

6-{1-[5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}pyridazin-3-Amin

Axit 5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (0,70 g; 2,66 mmol), HATU (1,52 g; 3,99 mmol) và DIPEA (1,83 mL; 10,64 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy trong 30 phút. 6-(Piperidin-4-yl)apyridazin-3-amin (0,71 g; 3,98 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA). Để loại bỏ muối trifloroaxetat, sản phẩm này hấp thu trong nước /EtOH (1,5/1) và được nghiền với bicarbonat liên kết polyme. Sau 30 phút khuấy hỗn hợp này được lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Hiệu suất: 180 mg (16%) ESI-MS: $m/z = 424$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,77 min (phương pháp 7)

Theo cách khác, hợp chất nêu ở tiêu đề có thể thu được như sau:

6-{1-[5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}pyridazin-3-Amin



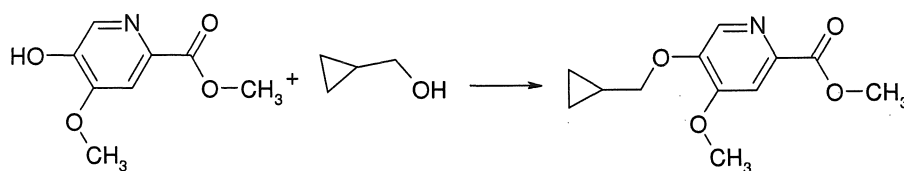
Axit 5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (0,50 g; 1,90 mmol) và CDI (0,46 g; 2,85 mmol) trong NMP (1 mL) được khuấy ở RT trong 1 giờ. 6-(Piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (0,52 g; 2,09 mmol) và DIPEA (0,99 mL; 5,70 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 3 giờ hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 và lọc. Nước cái được cô đặc trong áp suất được giảm và tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH). Các phần mong muốn cô đặc trong áp suất được giảm và xử lý bằng ACN/etyl ete để tạo ra sản phẩm nêu ở tiêu đề ở dạng rắn.

Hiệu suất: 0,27 g (34%) ESI-MS: $m/z = 424$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,49 min (phương pháp 1)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 37

5-{1-[5-(Xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}-4-metoxypyridin-2-Amin

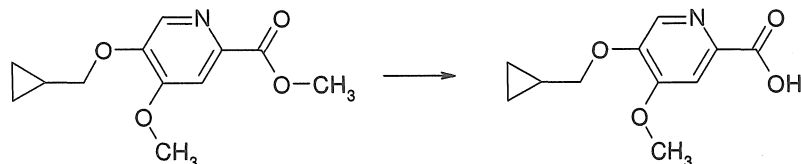
Metyl 5-(xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylat



Metyl 5-hydroxy-4-metoxypyridin-2-carboxylat (0,20 g; 1,09 mmol) và xyclopropylmetanol (88 μL ; 1,09 mmol) trong THF (3 mL) được làm lạnh trong bể đá. TPP (0,32 g; 1,20 mmol) và DTAD (0,28 g; 1,20 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm ấm đến RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm và tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

Hiệu suất: 0,18 g (70%) ESI-MS: $m/z = 238$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,41 min (phương pháp 12)

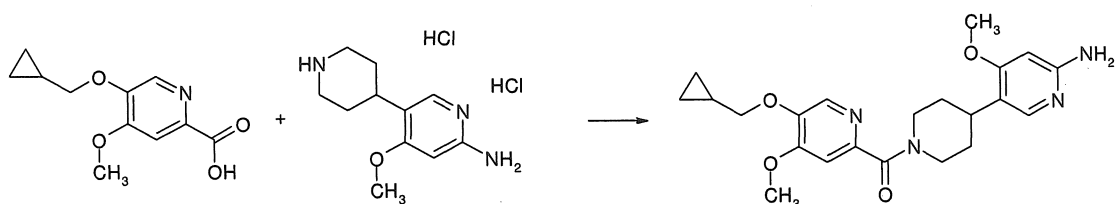
Axit 5-(Xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic



Metyl 5-(xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylat (0,18 g; 0,76 mmol) và NaOH (4 mol/L, dung dịch nước; 0,50 mL; 2,00 mmol) trong MeOH (3 mL) được khuấy ở RT trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong nước và rửa bằng EtOAc. vào lớp nước HCl (4 mol/L, dung dịch nước; 0,5 mL) được bổ sung vào và cô đặc trong áp suất được giảm. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 0,13 g (74%) ESI-MS: $m/z = 224$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,30 min (phương pháp 12)

5-{1-[5-(Xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}-4-metoxypyridin-2-Amin



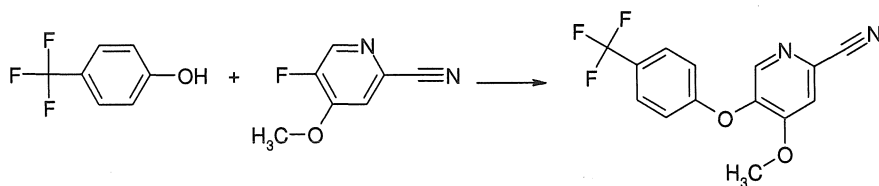
Axit 5-(Xyclopropylmetoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (50 mg; 0,22 mmol), 4-methoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-amin dihydroclorua (63 mg; 0,22 mmol), DIPEA (193 μ L; 1,12 mmol) và HATU (94 mg; 0,25 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + NH_3).

Hiệu suất: 45 mg (49%) ESI-MS: $m/z = 413$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,87 min (phương pháp 11)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 90

6-(1-[4-Methoxy-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl)-5-metylpyridazin-3-amin của axit trifloro axetic

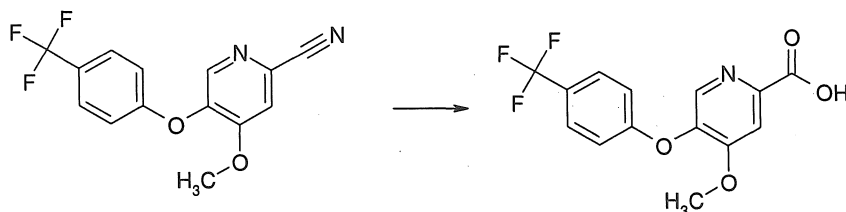
4-Methoxy-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonitril



5-Fluoro-4-metoxypyridin-2-carbonitril (4,69 g; 30,84 mmol), 4-triflorometylphenol (5,00 g; 30,84 mmol) và kali carbonat (6,39 g; 46,27 mmol) được khuấy trong DMSO ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và pha loãng bằng nước. Kết tủa thu được được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò sấy ở 50°C.

Hiệu suất: 7,40 g (82%) ESI-MS: $m/z = 295$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 1,08 min (phương pháp 10)

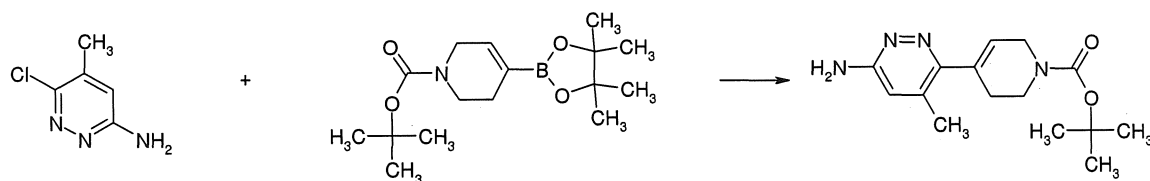
Axit 4-Metoxi-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carboxylic



4-Metoxi-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonitril (7,40 g; 25,51 mmol) và NaOH (4 mol/L, dung dịch nước; 31,44 mL, 125,75 mmol) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và dung môi hữu cơ được bay hơi. Dung môi còn lại được pha loãng bằng nước và được điều chỉnh đến pH=3 sử dụng HCl (4 mol/L, dung dịch nước). Kết tủa thu được được lọc và làm khô trong lò sấy ở 50°C.

Hiệu suất: 6,80 g (51%) ESI-MS: $m/z = 314$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,87 min (phương pháp 10).

tert-Butyl 4-(6-amino-4-metylpyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat

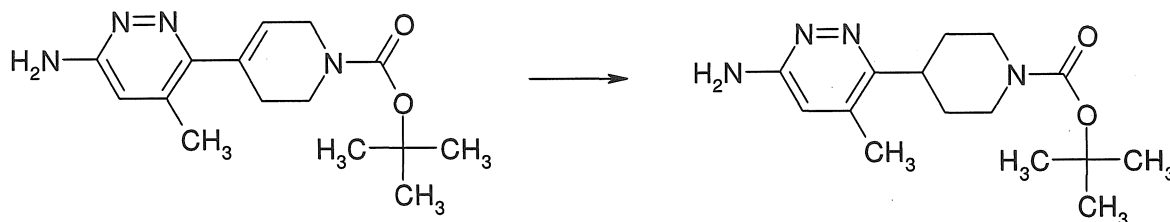


Phản ứng được thực hiện trong khí argon. 6-Cloro-5-metylpyridazin-3-amin (3,00 g; 20,90 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (7,11 g; 22,98 mmol) và natri carbonat (2 mol/L, dung dịch nước; 41,79 mL; 83,58 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL) được sục argon. Sau 5 phút Xphos 2nd Gen. (0,49 g; 0,63 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong lọ kín ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất

được giảm. Cặn được hấp thu trong nước và chiết vài lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH).

Hiệu suất: 5,20 g (86%) ESI-MS: $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,79 min (phương pháp 10)

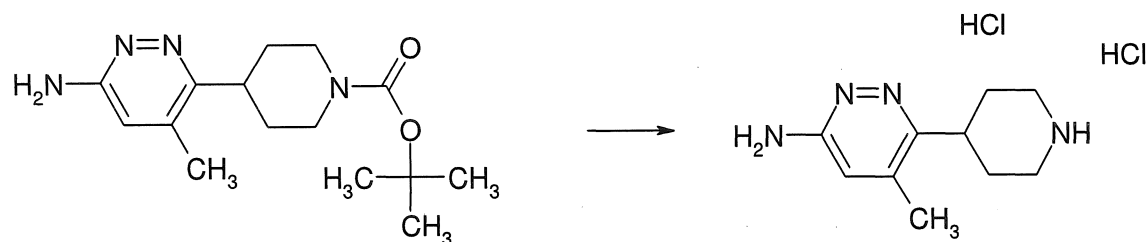
tert-Butyl 4-(6-amino-4-methylpyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Trong khí hydro (thiết bị Parr; 50 psi) *tert*-butyl 4-(6-amino-4-methylpyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (5,20 g; 17,91 mmol) và Pd/C (10%; 0,75 g) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở RT trong 17 giờ. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc nước cái được cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 5,00 g (96%) ESI-MS: $m/z = 293$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,79 min (phương pháp 10)

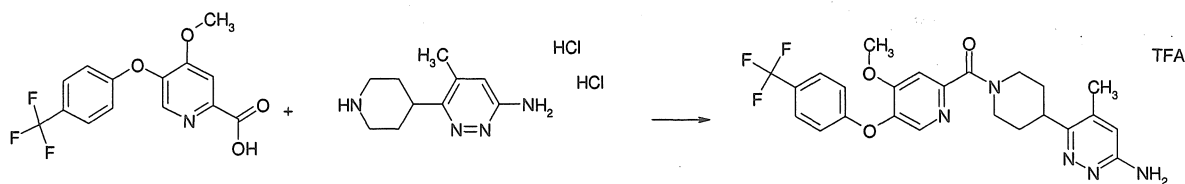
5-Metyl-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua



tert-Butyl 4-(6-amino-4-methylpyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (4,91 g; 16,79 mmol) và HCl (4 mol/L; dung dịch trong 1,4-dioxan; 73,65 mL; 251,90 mmol) trong 1,4-dioxan (34,37 mL) được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được nghiền trong EtOAc và lọc. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 193$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t(\text{HPLC})$: 0,59 min (phương pháp 11)

6-(1-{4-Metoxi-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-5-metylpyridazin-3-amin của axit trifloroaxetic



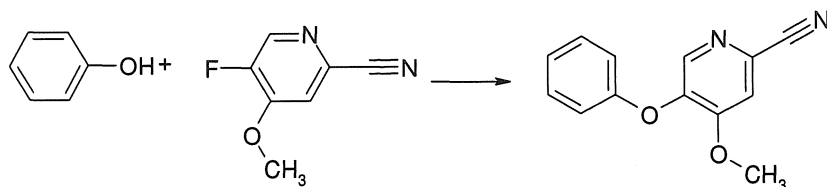
Axit 4-Metoxi-5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carboxylic (0,12 g; 0,37 mmol), HATU (0,15 g; 0,39 mmol) và DIPEA (0,19 mL; 1,11 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy trong 30 phút. 5-Metyl-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (0,10 g; 0,38 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

Hiệu suất: 0,12 g (55%) ESI-MS: $m/z = 488$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,86 min (phương pháp 7)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 47

5-Metoxi-6-[1-(4-metoxi-5-phenoxy)pyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl]pyridazin-3-amin

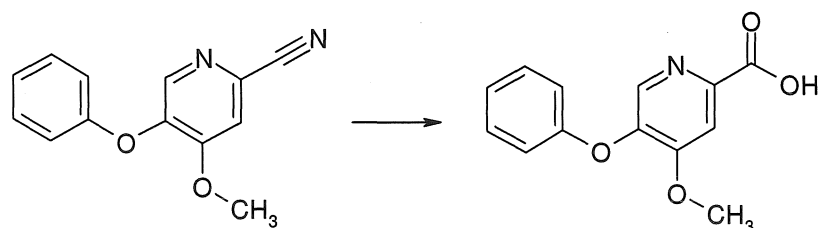
4-Metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carbonitril



5-Floro-4-metoxi-pyridin-2-carbonitril (0,40 g; 2,63 mmol), phenol (0,25 g; 2,66 mmol) và kali carbonat (0,54 g; 3,91 mmol) được khuấy trong DMSO (10 mL) ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và pha loãng bằng nước. Lọc nước được chiết vài lần bằng EtOAc. Các lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: 0,55 g (92%) ESI-MS: $m/z = 227$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 1,01 min (phương pháp 7)

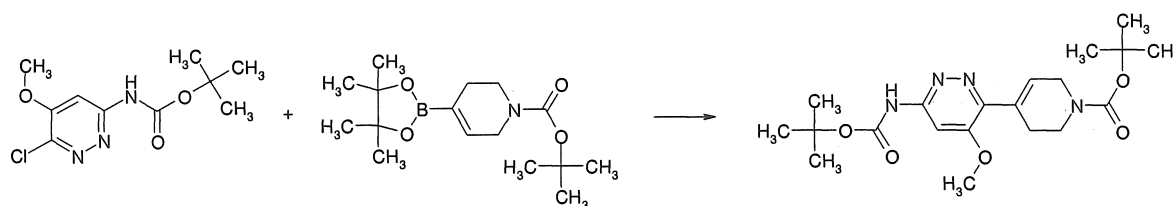
Axit 4-Metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-carboxylic



4-Metoxy-5-phenoxypyridin-2-carbonitril (0,54 g; 2,39 mmol) và NaOH (4 mol/L, dung dịch nước; 3,00 mL, 12,00 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm nguội xuống RT và dung môi hữu cơ được bay hơi. Dung môi còn lại được pha loãng bằng nước và axit hóa đến pH 3 sử dụng HCl (4 mol/L, dung dịch nước). Kết tủa thu được được lọc và làm khô trong bình làm khô.

Hiệu suất: 0,30 g (51%) ESI-MS: $m/z = 246$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,72 min (phương pháp 10)

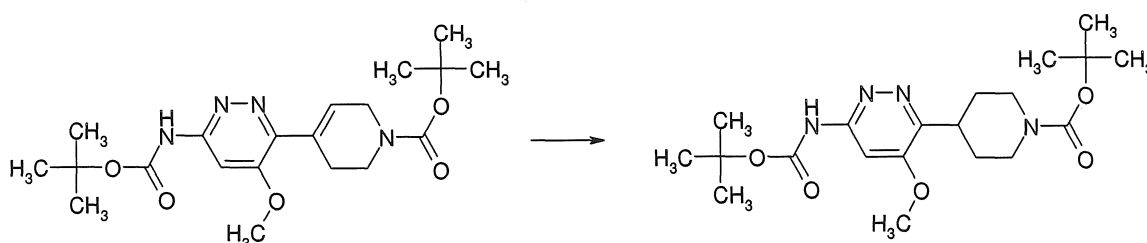
tert-Butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy]carbonyl]amino)-4-metoxypyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat



Phản ứng được thực hiện trong khí argon. Este *tert*-butyl của axit (6-Chloro-5-metoxypyridazin-3-yl)-carbamic (4,00 g; 15,40 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (4,76 g; 15,40 mmol) và natri carbonat (2 mol/L, dung dịch nước; 15,40 mL; 30,81 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL) được súc argon. Sau 5 phút Xphos 2nd Gen. (1,26 g; 1,54 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong lọ kín ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp chất hữu cơ được tách riêng và cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH).

Hiệu suất: 4,56 g (59%)

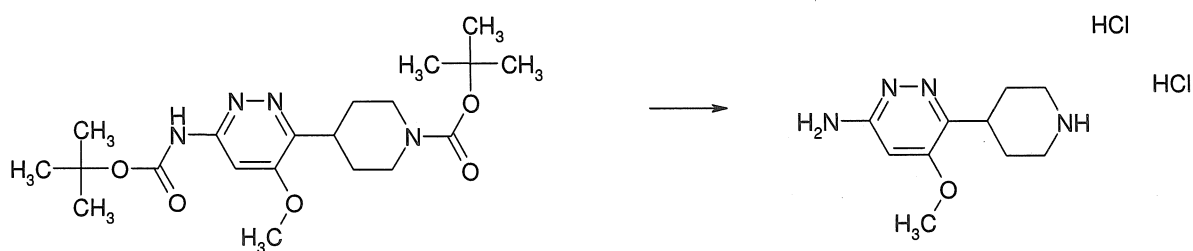
tert-Butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy]carbonyl]amino)-4-metoxypyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Trong khí hydro (thiết bị Parr; 50 psi) *tert*-butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-4-metoxypyridazin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (4,55 g; 11,19 mmol) và Pd/C (10%; 3,57 g) trong MeOH (45,5 mL) được khuấy ở 30°C qua đêm. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc nước cái được cô đặc trong áp suất được giảm.

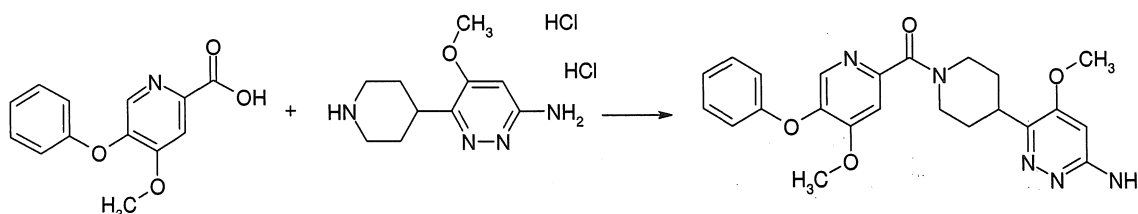
Hiệu suất: 3,67 g (80%)

5-Metoxy-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua



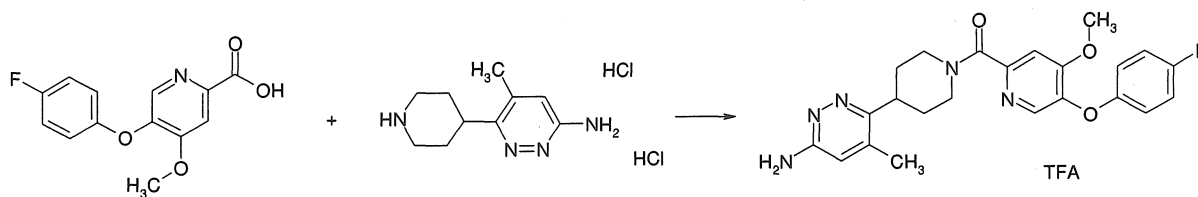
tert-Butyl 4-(6-[[*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-4-metoxypyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (3,67 g; 8,98 mmol) và HCl (4 mol/L; dung dịch trong 1,4-dioxan; 55,05 mL; 134,76 mmol) trong 1,4-dioxan (26,69 mL) được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được nghiền trong EtOAc và lọc. Sản phẩm này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 2,07 g (82%) ESI-MS: $m/z = 209$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,60 min (phương pháp 11)

5-Metoxy-6-[1-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-carbonyl)piperidin-4-yl]pyridazin-3-amin

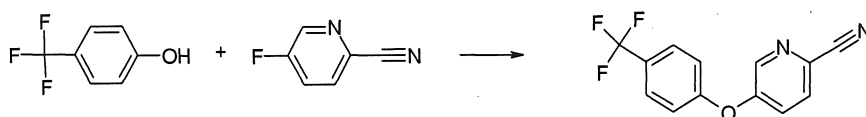


Axit 4-Metoxy-5-phenoxy-pyridin-2-carboxylic (0,10 g; 0,41 mmol), HATU (0,16 g; 0,419 mmol) và DIPEA (0,18 mL; 1,05 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy trong 30 phút. 5-Metoxy-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (0,12 g; 0,41 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + NH_3).

Hiệu suất: 0,09 g (53%) ESI-MS: $m/z = 436$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,63 min (phương pháp 13)

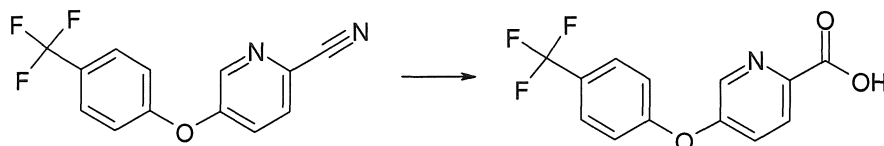
Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 29**6-{1-[5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carbonyl]piperidin-4-yl}-5-methylpyridazin-3-amin của axit trifloro axetic**

Axit 5-(4-Flophenoxy)-4-metoxypyridin-2-carboxylic (60 mg; 0,23 mmol), 5-methyl-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (60 mg; 0,23 mmol) HATU (95 mg; 0,25 mmol) và DIPEA (0,12 mL; 0,68 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở RT trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA). Hiệu suất: 73 mg (59%) ESI-MS: $m/z = 438$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,82 min (phương pháp 7)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 91**5-Metoxi-6-(1-{5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin của axit trifloro axetic****5-[4-(Triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonitril**

2-Xyano-5-flopyridin (3,54 g; 28,99 mmol), 4-triflorometyl-phenol (4,70 g; 28,99 mmol) và kali carbonat (6,01 g; 43,49 mmol) được khuấy trong DMSO (150 mL) ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp chất hữu cơ được rửa bằng nước, tách riêng, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong áp suất được giảm.

Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 265$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 1,03 min (phương pháp 10)

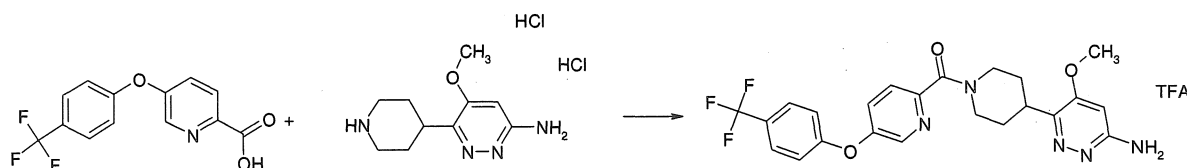
Axit 5-[4-(Triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carboxylic

5-[4-(Triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonitril (3,87 g; 14,65 mmol) và NaOH (4 mol/L, dung dịch nước; 18,31 mL, 73,24 mmol) trong MeOH (50 mL) được

khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong áp suất được giảm. Cặn được hấp thu trong nước và axit hóa đến pH=3 sử dụng HCl (4 mol/L, dung dịch nước). Dung môi hữu cơ được bay hơi hoàn toàn và kết tủa thu được được lọc. Cặn được hấp thu trong DCM, lọc và làm khô trong lò sấy ở 50°C.

Hiệu suất: định lượng ESI-MS: $m/z = 284$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,68 min (phương pháp 11)

5-Metoxi-6-(1-{5-[4-(triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin của axit trifloro axetic

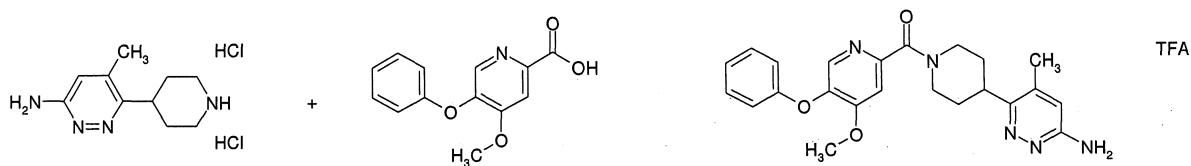


Axit 5-[4-(Triflorometyl)phenoxy]pyridin-2-carboxylic (0,10 g; 0,35 mmol), HATU (0,15 g; 0,39 mmol) và DIPEA (0,19 mL; 1,11 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy trong 30 phút ở rt. 5-Metoxi-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (0,11 g; 0,37 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

Hiệu suất: 0,06 g (31%) ESI-MS: $m/z = 474$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,87 min (phương pháp 7)

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 31

6-[1-(4-Metoxi-5-phenoxy pyridin-2-carbonyl)piperidin-4-yl]-5-metylpyridazin-3-amin của axit trifloro axetic



Axit 4-Metoxi-5-phenoxy pyridin-2-carboxylic (60 mg; 0,23 mmol), 5-metyl-6-(piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin dihydroclorua (55 mg; 0,23 mmol), HATU (95 mg; 0,25 mmol) và DIPEA (0,12 mL; 0,68 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy trong 1 giờ ở rt. Hỗn hợp này được tinh chế bằng RP-HPLC (ACN/nước + TFA).

Hiệu suất: 69 mg (57%) ESI-MS: $m/z = 420$ $[M+H]^+$ R_t (HPLC): 0,81 min (phương pháp 7)

Đánh giá hoạt tính sinh học

Dòng tế bào HEK293/TREx mua được trên thị trường (Invitrogen) được chuyển nhiễm ổn định bằng cấu trúc TRPC6 và sàng lọc bằng cách chụp hình canxi thông thường để tìm ra các dòng đơn tính có biểu hiện TRPC6 sau khi kích thích bằng tetracyclin 1 $\mu\text{g/ml}$. Các tế bào này được giữ trong môi trường sinh trưởng được khuyến cáo bởi nhà sản xuất được bổ sung 100 $\mu\text{g/ml}$ hygromycin để thúc đẩy lượng cấu trúc TRPC6 được lưu lại. Sau khi phát triển tới mức gần nhập dòng, các tế bào này được đưa lên đĩa với mật độ ~ 35.000 tế bào/lỗ trong các đĩa CellBind 384 lỗ (Corning) với sự có mặt của tetracyclin 1 $\mu\text{g/ml}$, và được phép sinh trưởng trong 20-30 giờ. Các tế bào đơn lớp gần nhập dòng thu được. Môi trường sinh trưởng được lấy ra khỏi các tế bào và các tế bào này sau đó được nạp bằng 25 mL Fluo4/AM được pha loãng trong dung dịch Ringer (6,5g NaCl, 0,42g KCl, 0,25g CaCl_2 và 0,2g natri bicarbonat; độ pH=7,4) được bổ sung Pluronic F-127 1% đến nồng độ cuối cùng là 0,5 μM và ủ trong 60 min, ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thuốc nhuộm sau đó được lấy ra khỏi các tế bào bằng cách lật ngược các đĩa này bằng cách đập mạnh, và thay thế bằng 25 μl dung dịch Ringer. Sau gần 0,5 giờ để thu hồi từ việc tải nạp, các tế bào được thử nghiệm sử dụng hệ thống Hamamatsu FDSS 6000, mà cho phép chiếu sáng ở 485 nm. Các khung được thu ở tốc độ 0,2 Hz. Trong suốt thử nghiệm này, các đĩa được khuấy xoay liên tục, cùng với việc khuấy trộn các lỗ bằng pipet sau khi bổ sung mỗi chất phản ứng. Đối với thử nghiệm sàng lọc này, 26 μl dung dịch gốc đã pha loãng của hợp chất (ở 50 μM) được bổ sung

vào mỗi lỗ trong 2 phút sau khi thu thập giá trị cơ sở ngắn (4 khung), 13 μ l dung dịch chủ vận chứa 125 nM GSK1702934A được pha loãng trong dung dịch Ringer có nồng độ Ca^{2+} cao (chứa 90 mM Ca^{2+}) sau đó được bổ sung vào mỗi lỗ, thu được nồng độ cuối cùng 20 mM Ca^{2+} và 10 μ M hợp chất thử nghiệm. Số liệu được thu thập trong gần 3 phút sau khi bổ sung dung dịch Ringer có nồng độ Ca^{2+} cao. Tỷ lệ huỳnh quang cho mỗi lỗ được chia cho cường độ huỳnh quang ban đầu cho chính lỗ đó và đáp ứng tổng thể được xác định bằng cách lấy trung bình của tỷ lệ huỳnh quang của 4 khung cuối cùng thu được trong toàn bộ thử nghiệm ngoại trừ khung cuối cùng. Các đối chứng âm và đối chứng dương được bao gồm trên mỗi đĩa. Các lỗ dùng làm đối chứng âm chứa các tế bào HEK293/TREx TRPC6 tiếp xúc với đệm thử nghiệm và dung dịch chủ vận, nhưng không có hợp chất thử. Đối chứng dương bao gồm các lỗ chứa các tế bào HEK293/TREx TRPC6 tiếp xúc với 25 μ M 3-[(2-clophenoxy)methyl]phenyl piperidyl keton (Chembridge) được pha loãng trong dung dịch Ringer và dung dịch chủ vận. Các đối chứng này được tính lần lượt là phong bế 0% và 100%, và cường độ của mỗi lỗ được chuẩn hóa theo các giá trị này.

Các giá trị IC_{50} được xác định sử dụng phương pháp huỳnh quang nêu trên với ngoại trừ là thay vì sử dụng các hợp chất thử ở 10 μ M thì các hợp chất này được thử ở nồng độ cuối cùng là 20 μ M, 6,667 μ M, 2,222 μ M, 0,741 μ M, 0,247 μ M, 0,082 μ M, và 0,027 μ M. Các hợp chất được thử ba lần giống nhau ở tất cả các nồng độ. Phần mềm chuẩn được sử dụng để làm khớp các đường cong IC_{50} .

Bảng 8. Tác dụng đối kháng của các hợp chất theo sáng chế đối với TRPC6 (IC_{50})

Hợp chất số	TRPC6 IC_{50} (nM)
1	<27
2	<27
3	<27
4	<27
5	27
6	27
7	27

Hợp chất số	TRPC6 IC_{50} (nM)
8	27
9	27
10	27
11	27
12	27
13	27
14	27

Hợp chất số	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
15	27
16	27
17	29
18	31
19	32
20	42
21	43
22	46
23	54
24	67
25	70
26	71
27	75
28	100
29	110
30	110
31	120
32	130
33	82
34	85
35	94
36	97
37	160
38	170
39	170
40	170
41	180

Hợp chất số	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
42	140
43	140
44	140
45	150
46	160
47	220
48	250
49	250
50	47
51	290
52	190
53	210
54	220
55	220
56	290
57	300
58	100
59	340
60	440
61	500
62	550
63	670
64	820
65	830
66	840
67	560
68	630

Hợp chất số	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
69	630
70	640
71	850
72	910
73	1300
74	1400
75	1500
76	1800
77	2200
78	2800
79	3700
80	<27
81	71
82	180

Hợp chất số	TRPC6 IC ₅₀ (nM)
83	98
84	300
85	320
86	350
87	620
88	750
89	2100
90	364
91	414
92	635
93	595
94a	343
94b	351
95	445

Hoạt tính sinh học của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ có thể cũng được thể hiện sử dụng thử nghiệm kẹp điện cực TRPC6.

Các phương pháp sử dụng trong điều trị

Việc ức chế TRPC6 là cách thức hứa hẹn để ngăn ngừa và điều trị rất nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh bị trầm trọng lên bởi hoạt tính TRPC6. Các hợp chất được mô tả ở đây ức chế một cách hiệu quả hoạt tính TRPC6. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế kênh ion chọn lọc và có tính ổn định chuyển hóa tốt ở các vi thể người. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có hoạt lực rất tốt và tính chọn lọc trên kênh TRPC6 so với các kênh TRP khác bao gồm TRPC3, TRPC5 và TRPC7. Do đó, các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh như được mô tả trong phần tình trạng kỹ thuật và phần mô tả chi tiết sáng chế, bao gồm các bệnh và tình trạng bệnh sau: các tình trạng bệnh của tim (ví dụ, phì đại tim), tăng huyết áp (ví dụ, nguyên phát hoặc thứ phát), tăng huyết áp động mạch phổi (ví dụ, IPAH), bệnh hoặc rối loạn

thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), và các rối loạn khác của não do chấn thương hoặc các chấn thương khác gây ra bao gồm lão hóa), các bệnh viêm (ví dụ, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh viêm ruột, đa xơ cứng, và các rối loạn của hệ miễn dịch), tiền sản giật và tăng huyết áp thai kỳ, các bệnh thận (viêm cầu thận phân đoạn khu trú, hội chứng hư thận, bệnh thận do đái tháo đường, suy thận, bệnh thận giai đoạn cuối, bệnh cầu thận sang thương tối thiểu), chứng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh ung thư, IPF (idiopathic pulmonary fibrosis – xơ hóa phổi tự phát), ARDS (acute respiratory disease syndrome – hội chứng bệnh hô hấp cấp tính), và các rối loạn chuyển hóa đái tháo đường như đái tháo đường. Các phương pháp để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh ở trên hoặc sau đây bao gồm việc điều trị triệu chứng bất kỳ đi kèm với các bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Ví dụ, các phương pháp điều trị bệnh thận dự định bao gồm việc điều trị các triệu chứng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tăng huyết áp thứ phát, protein niệu, lipit niệu, tăng cholesterol máu, tăng lipit máu, và các bất thường của việc đông máu.

Do có vai trò quan trọng nên việc điều hòa nồng độ canxi trong nhiều quy trình của tế bào bao gồm hoạt hóa tế bào, sắp xếp lại khung xương tế bào, biểu hiện gen, các quá trình vận chuyển trong tế bào và chết tế bào theo chương trình, mất cân bằng nội mô canxi được cho là liên quan đến nhiều bệnh và rối loạn. Các bệnh và rối loạn này bao gồm các bệnh và rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh; các bệnh và các rối loạn viêm như bệnh viêm ruột và bệnh Crohn; bệnh thận như tăng canxi huyết, sỏi thận, và bệnh thận đa nang; các bệnh và các rối loạn chuyển hóa bao gồm béo phì và đái tháo đường; các bệnh và các rối loạn của gan và thận; bệnh thận mạn tính, các bệnh và các rối loạn tim mạch bao gồm tăng huyết áp; các bệnh hô hấp bao gồm COPD, IPAH, bệnh hen, và khí thũng; và các bệnh ung thư, bao gồm các bệnh ung thư của não, vú, thận, buồng trứng, tuyến tiền liệt, đường dạ dày-ruột, (ví dụ, bệnh ung thư trong dạ dày hoặc bệnh ung thư phần bên ngoài dạ dày), da, và biểu mô.

Các rối loạn đã được phân tích rõ đặc điểm ở người, nhưng cũng tồn tại với cùng nguyên nhân ở các động vật có vú khác, và có thể được điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế.

Do đó, hợp chất theo sáng chế, như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều biến bởi TRPC6, bao gồm các bệnh hoặc rối loạn nêu trên và trong các phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế và mô tả chi tiết sáng chế.

Để sử dụng trong trị liệu, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng thông qua được phẩm ở dạng liều được phẩm bất kỳ theo cách thông thường bất kỳ. Các dạng liều thông thường thường bao gồm chất pha loãng được dụng thích hợp cho một dạng liều cụ thể được chọn. Các đường dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong hoạt dịch, bằng cách truyền, dưới lưỡi qua da, qua đường miệng, khu trú hoặc bằng cách xông hít. Đường dùng được ưu tiên là dùng qua đường miệng và trong tĩnh mạch.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với các chất phù trợ mà tăng cường độ ổn định của các chất ức chế, để hỗ trợ việc dùng được phẩm chứa chúng trong một số phương án nhất định, có thể làm tăng khả năng hòa tan hoặc phân tán, tăng hoạt tính ức chế, cung cấp việc điều trị bổ sung, và các yếu tố tương tự, bao gồm các thành phần có hoạt tính khác. Theo một phương án, ví dụ, nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng. Thuận lợi hơn nếu các liệu pháp điều trị phối hợp này, theo đó tránh được độc tính có thể xuất hiện và các tác dụng phụ bất lợi xuất hiện khi các chất này được dùng dưới dạng các liệu pháp đơn trị liệu. Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp vật lý với các chất trị liệu thông thường hoặc các chất phù trợ khác thành một được phẩm duy nhất. Thuận lợi hơn nếu các hợp chất này sau đó có thể được dùng cùng nhau ở một dạng liều duy nhất. Theo một số phương án, các được phẩm chứa hỗn hợp nêu trên thường chứa ít nhất là khoảng 5%, nhưng tốt hơn nếu chiếm ít nhất khoảng 20%, hợp chất theo sáng chế (trọng lượng) hoặc hỗn hợp của chúng. Phần trăm tối ưu (trọng lượng) của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi và nằm trong tầm hiểu biết của người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu thông thường hoặc các chất phù trợ khác có thể được dùng riêng biệt (lần lượt hoặc song song). Việc dùng theo liều một cách riêng biệt tạo ra tính linh hoạt hơn trong chế độ liều dùng.

Như nêu trên, các dạng liều của các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các chất pha loãng và các chất phù trợ được dụng đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật và thích hợp với dạng liều này. Các chất pha loãng và các chất phù trợ này bao

gồm, ví dụ, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexithin, protein huyết thanh, các hợp chất đệm, nước, các muối hoặc các chất điện ly và các hợp chất dựa trên xenluloza. Các dạng liều được ưu tiên bao gồm viên nén, viên nang, viên thuốc dài, mảnh tròn hai đầu, dạng lỏng, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, thuốc hình thoi, xiro, bột tái hoàn nguyên, thuốc cốm, thuốc đạn và miếng dán qua da. Các phương pháp để bào chế các dạng liều này là đã biết (xem, ví dụ, tài liệu: H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Các mức liều lượng và các yêu cầu cho các hợp chất này theo sáng chế có thể được chọn bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này từ các phương pháp và các kỹ thuật có sẵn thích hợp cho một bệnh nhân cụ thể. Theo một số phương án, các mức liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1-1000 mg/liều cho một bệnh nhân nặng 70 kg. Mặc dù một liều cho một ngày có thể là đủ, nhưng tối đa 5 liều cho một ngày cũng có thể được đưa ra. Đối với các liều dùng qua đường miệng, liều lên tới 2000 mg/ngày có thể cần tới. Như người có kỹ năng sẽ nhận biết, các liều cao hơn hoặc thấp hơn có thể cần tới, phụ thuộc vào các yếu tố cụ thể. Ví dụ, liều lượng cụ thể và các chế độ điều trị sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân, mức độ trầm trọng và khoảng thời gian bệnh nhân bị rối loạn hoặc bệnh, và chẩn đoán của bác sĩ điều trị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Các ví dụ không giới hạn phạm vi về các chất trị liệu bổ sung này có thể bao gồm:

Các chất đối kháng thụ thể angiotensin II (các chất phong bế thụ thể angiotensin (ARB)) như candesartan, eprosartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan, azilsartan, và medoxomil;

Các chất chuyển hóa angiotensin (ví dụ, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, và perindopril);

Các chất chống đái tháo đường như các chất ức chế alpha-glucosidaza (ví dụ, miglitol và acarboza), các chất tương tự amylin (ví dụ, pramlintit), chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4 (ví dụ, alogliptin, sitagliptin, saxagliptin, và linagliptin), các chất bắt chước incretin (ví dụ, liraglutit, exenatit, liraglutit, exenatit, dulaglutit, albiglutit, và lixisenatit), insulin, các meglitinid (ví dụ, repaglinid và nateglinid), các biguanid (ví dụ, metformin); các chất ức chế SGLT-2 (ví dụ, canagliflozin, empagliflozin, và

dapagliflozin), các sulfonylure (ví dụ, chlorpropamit, glimepirit, glyburit, glipizit, glyburit, tolazamit, và tolbutamit), và các thiazolidindion (ví dụ, rosiglitazon và pioglitazon);

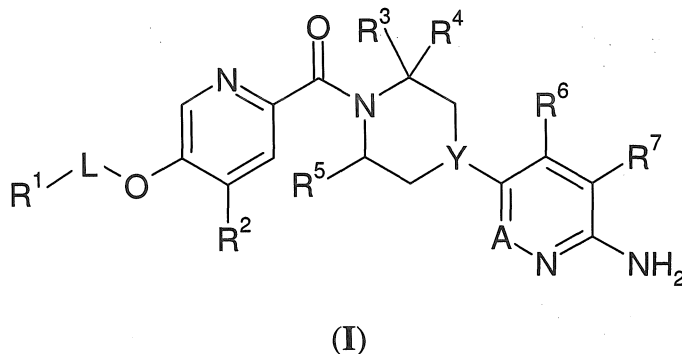
Các chất gây giãn phế quản bao gồm các chất chủ vận beta tác dụng ngắn và dài (ví dụ, albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol, và arformoterol) và các chất chống tiết cholin tác dụng ngắn và dài (ipratropi, tiotropi, umeclidini, glycopyrolatei, và aclidini).

Các steroid như fluticason và budesonit;

Khi được sử dụng để điều trị phối hợp sử dụng tổ hợp được chất, các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất bổ sung có thể được dùng với cùng dạng liều hoặc ở các dạng liều khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất bổ sung có thể được dùng đồng thời hoặc riêng biệt, dưới dạng một phần của chế độ dùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



trong đó

L không có mặt hoặc là metylen hoặc etylen;

A là CH và Y là N; hoặc

A là CH và Y là CH; hoặc

A là N và Y là CH;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

C₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₃₋₆xycloalkyl và OC₃₋₆xycloalkyl;

phenyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF₃, halo, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl, OC₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo; và

C₃₋₆xycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C₁₋₆alkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R² được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl, OCF₃, C₃₋₆xycloalkyl, OC₁₋₆alkyl, OC₃₋₆xycloalkyl;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl; trong đó mỗi trong số C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, OC₃₋₆xycloalkyl của nhóm R³ có thể được thể tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm halo, OH, OC₁₋₆alkyl, SC₁₋₆alkyl, N(C₁₋₆alkyl)₂; và trong đó một đến ba nguyên tử cacbon của C₁₋₆alkyl của nhóm R³ có thể được thay thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm NH, N(C₁₋₆alkyl), O, và S;

R⁴ và R⁵ độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc C₁₋₆alkyl;

R^3 và R^4 có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S; hoặc

R^3 và R^5 có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl, CN, CF_3 , OCF_3 , C_{3-6} xycloalkyl, OC_{1-6} alkyl, và OC_{3-6} xycloalkyl;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và OC_{1-6} alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{3-6} xycloalkyl;

phenyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , halo, OC_{3-6} xycloalkyl, và OC_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo, và,

C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nhóm halo;

R^2 là OC_{1-6} alkyl;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bằng OH hoặc OC_{1-6} alkyl,

R^4 là H;

R^5 là H;

R^3 và R^4 có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O; hoặc

R^3 và R^5 có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, và OC_{3-6} xycloalkyl; và

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và OC_{1-6} alkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , OCF_3 , halo, $OC_{3-6}xycloalkyl$, và $OC_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm halo;

R^2 là $OC_{1-6}alkyl$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng OH hoặc $OC_{1-6}alkyl$;

R^4 là H;

R^5 là H;

R^3 và R^4 có thể cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào để tạo ra vòng carboxyclyl có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O; hoặc

R^3 và R^5 có thể cùng nhau tạo ra vòng hai vòng có 3 đến 9 cạnh tùy ý có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và O;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_{1-6}alkyl$, $OC_{1-6}alkyl$, và $OC_{3-6}xycloalkyl$;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và $OC_{1-6}alkyl$; và

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm CF_3 , OCF_3 , F, và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm metoxy hoặc etoxy;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm H, 2-hydroxymetyl, metoxymetyl, 1-hydroxyetyl;

R^4 là H;

R^5 là H;

hoặc

R^3 là etyl, và R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành vòng spirocyclic;

hoặc

R^3 là etyl hoặc metoxymetyl, và R^3 và R^5 cùng nhau tạo thành vòng hai vòng;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, metoxy, etoxy, propoxy, và xyclylpropyloxy; và

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm H và metoxy;

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 trong đó

Y là CH và A là N;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 4-clorophenyl, 4-florophenyl, 4-metoxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 4-triflorometylphenyl, 4-diflorometoxyphenyl, 4-xyclopropoxyphenyl, benzyl, 2-florobenzyl, phenyletyl;

R² là metoxy hoặc etoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ là H, metyl, metoxy, hoặc etoxy; và

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 trong đó

Y là CH và A là CH;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 4-clorophenyl, 4-florophenyl, 4-metoxyphenyl, 4-triflorometylphenyl, xyclopentyl, xyclohexyl, benzyl, 2-florobenzyl, phenyletyl;

R² là metoxy hoặc etoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ là H, metyl, metoxy hoặc etoxy; và

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 trong đó

Y là N và A là CH;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, và 4-florophenyl;

R² là metoxy;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm H, 2-hydroxymetyl, và hydroxyetyl,

R⁴ là H;

R⁵ là H;

R³ và R⁴ có thể cùng nhau tạo thành vòng spiroxyclic;

hoặc

R³ và R⁵ có thể cùng nhau tạo thành vòng hai vòng;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H và metoxy; và

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó trong đó

Y là CH và A là N;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm propyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-xyclopropyletyl, và 2-xyclopropyletyl;

R² là metoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, và metoxy; và

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 trong đó trong đó

Y là CH và A là CH;

R¹ cùng với L là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-metyl xyclopropylmetyl, 1-florometyl xyclopropylmetyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 2,2-difloroxyclobutylmetyl, 3,3-difloroxyclobutylmetyl, 3-(triflorometyl) xyclobutylmetyl, và 3,3,3-trifloro-2-metyl-propyl;

R² là metoxy;

R³, R⁴ và R⁵ đều là H;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, metyl, và metoxy; và

R⁷ là H;

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 1 đến 87 trong Bảng dưới đây:

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên hợp chất
1		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
2		(6-Amino-4-metyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4'-bipyridinyl-1'-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
3		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1''-yl)-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
4		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4'']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
5		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
6		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-isopropoxyphenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
7		[(R)-4-(6-Amino-4-metylpyridin-3-yl)-2-hydroxymethylpiperazin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon

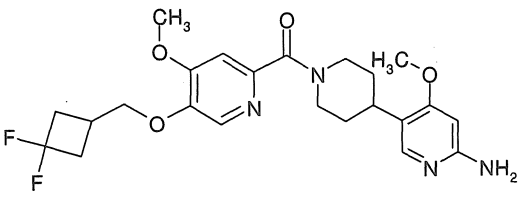
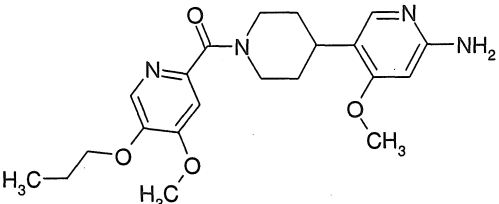
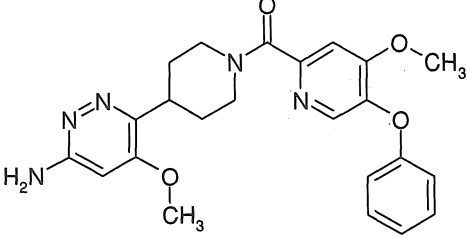
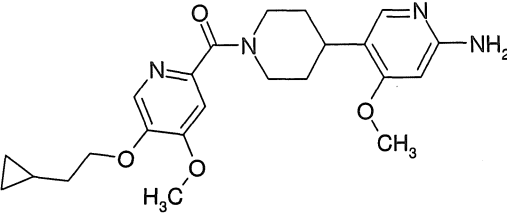
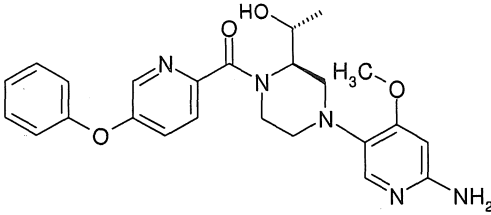
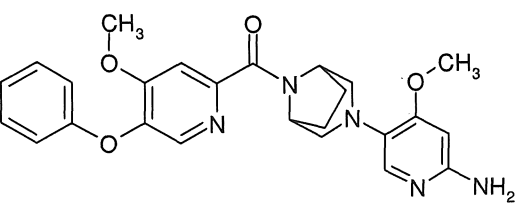
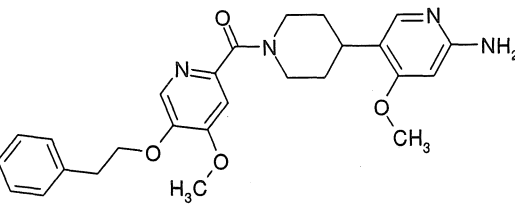
8		[7-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]oct-4-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
9		[7-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-4,7-diaza-spiro[2,5]oct-4-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
10		(6-Amino-4-methyl-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4'']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
11		[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
12		[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
13		[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
14		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon

15		[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
16		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
17		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
18		[(R)-4-(6-Amino-4-methyl-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
19		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2-floro-benzyloxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
20		[(R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
21		[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon

22		(6-Amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
23		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
24		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-methoxy-5-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
25		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xylobutylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
26		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-methoxy-5-(1-methyl-xylopropylmethoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
27		[(R)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-metoxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
28		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

29		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-cyclohexyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
30		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(4-floro-benzyloxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
31		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
32		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-cloro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
33		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-cyclopentyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
34		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-isobutoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
35		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-cyclopropylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon

36		[3-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
37		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-isobutoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
38		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-xyclopropoxy-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
39		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-benzyloxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
40		[(R)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
41		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-benzyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
42		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

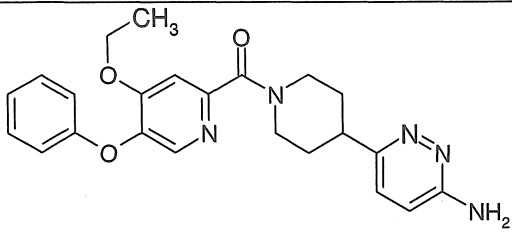
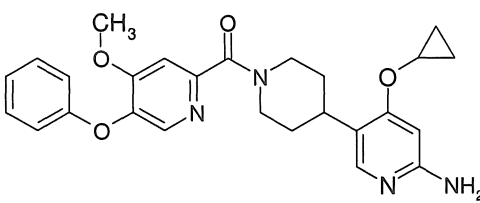
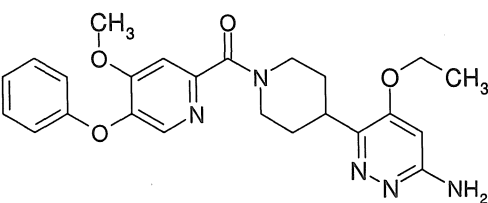
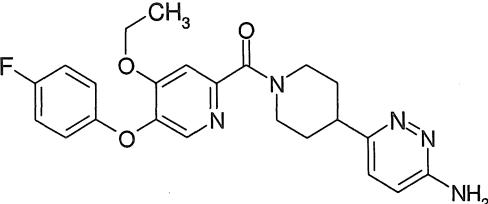
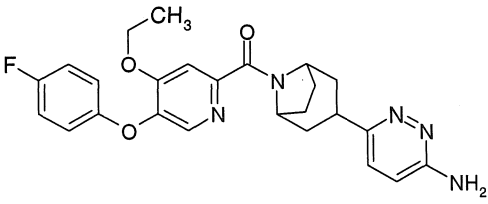
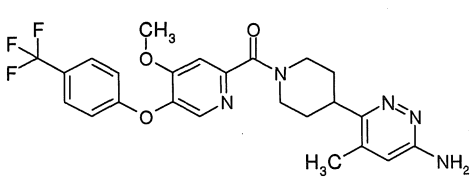
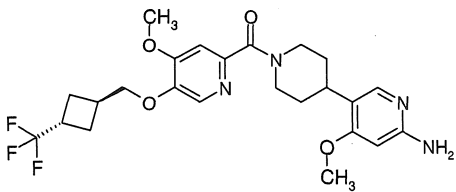
43		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(3,3-difluorocyclobutylmethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
44		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-propoxy-pyridin-2-yl)-metanon
45		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxypyridin-2-yl)-metanon
46		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2-cyclopropylethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
47		(1R)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-methoxypyridin-3-yl)-1-(5-phenoxypyridin-2-carbonyl)piperazin-2-yl]etan-1-ol
48		[3-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-(4-methoxy-5-phenoxypyridin-2-yl)-metanon
49		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(4-methoxy-5-phenetyloxy-pyridin-2-yl)-metanon

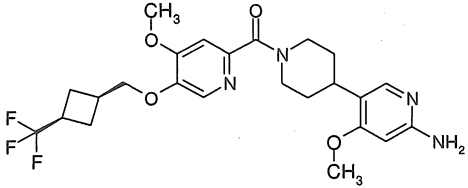
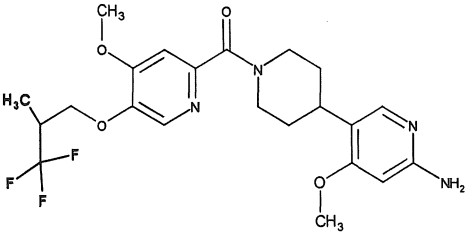
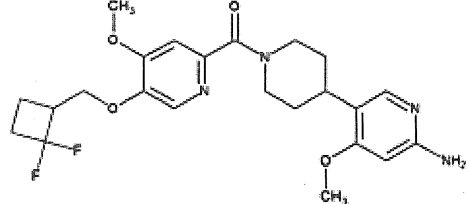
50		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-(cyclobutylmethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl)-methanon
51		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-difluoromethoxyphenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-methanon
52		[(R)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-metoxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-fluorophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-methanon
53		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2-fluorobenzoyloxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-methanon
54		(1S)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-1-(5-phenoxy-pyridin-2-carbonyl)piperazin-2-yl]etan-1-ol
55		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(2,2-dimethyl-propoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-methanon
56		[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-methanon

57		[4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(5-xyclopropylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
58		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xyclohexyloxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
59		[(S)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
60		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(1-flomethyl-xyclopropylmethoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
61		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-etoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
62		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2-xyclopropyletoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
63		[7-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-3-oxa-9-aza-bixyclo[3,3,1]non-9-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon

64		[(R)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
65		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-((S)-1-xylopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
66		[(S)-4-(6-Amino-4-methoxy-pyridin-3-yl)-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
67		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-(5-isopropoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
68		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenetyloxy-pyridin-2-yl)-metanon
69		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2,2-dimethyl-propoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
70		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(1-methyl-xylopropylmethoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

71		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-methoxy-5-propoxy-pyridin-2-yl)-metanon
72		(6-Amino-4-methoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-((R)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
73		[4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(5-xyclopropylmethoxy-4-methoxy-pyridin-2-yl)-metanon
74		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-((S)-1-xyclopropyl-etoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
75		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
76		[(R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl]-(4-methoxy-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon
77		[(R)-4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl]-[4-methoxy-5-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon

78		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(phenoxy)-4-ethoxy-pyridin-2-yl]-metanon
79		(6-Amino-4-cyclopropoxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-[5-(phenoxy)-4-methoxy-pyridin-2-yl]-metanon
80		[4-(6-Amino-4-ethoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-methoxy-5-(phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
81		[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-florophenoxy)-4-ethoxy-pyridin-2-yl]-metanon
82		[3-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-8-yl]-[4-ethoxy-5-(4-florophenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon
83		6-(1-{4-Methoxy-5-[4-(trifloromethyl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-5-methylpyridazin-3-amin
84		4-Methoxy-5-[1-(4-methoxy-5-{[trans-3-(trifloromethyl)cyclobutyl]-methoxy}pyridin-2-carbonyl)-piperidin-4-yl]pyridin-2-amin

85		4-Metoxo-5-[1-(4-metoxo-5-{[(cis-3-(triflorometyl)-xyclobutyl]metoxo}-pyridin-2-carbonyl)piperidin-4-yl]pyridin-2-amin
86		4-Metoxo-5-(1-{4-metoxo-5-[(2)-3,3,3-trifloro-2-metylpropoxo]-pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridin-2-amin
87		5-(1-{5-[(2,2-Difloroxyclobutyl)-metoxo]-4-metoxo-pyridin-2-carbonyl}-piperidin-4-yl)-4-metoxypyridin-2-amin

11. Muối được dụng của hợp chất theo điểm 10.

12. Dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, và tùy ý chứa thêm tá dược được dụng.

13. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-isopropoxy-phenoxy)-4-metoxo-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metoxo-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxo-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxo-5-(4-triflorometyl-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-cloro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-xyclopropoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-diflometoxy-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(2-floro-benzyloxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxi-5-(4-triflorometoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(phenoxy)-4-etoxy-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-etoxy-pyridin-2-yl]-metanon;

[4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon,

[4-(6-Amino-4-metyl-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metoxi-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon,

[4-(6-Amino-4-metoxi-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxypyridin-2-yl]-metanon,

[4-(6-Amino-4-metoxi-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxi-5-(4-triflorometil-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon,

[4-(6-Amino-4-metoxi-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon,

[4-(6-Amino-4-etoxy-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxi-5-(phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon,

5-Etoxy-6-(1-{4-metoxi-5-[4-(triflorometil)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin, và

6-(1-{4-Metoxý-5-[4-(triflorometýl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-5-metylpyridazin-3-amin.

14. Muối được dùng của hợp chất theo điểm 13.

15. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-isopropoxy-phenoxy)-4-metoxý-pyridin-2-yl]-metanon.

16. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-(4-metoxý-5-phenoxy-pyridin-2-yl)-metanon.

17. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-floro-phenoxy)-4-metoxý-pyridin-2-yl]-metanon.

18. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(4-diflometoxý-phenoxy)-4-metoxý-pyridin-2-yl]-metanon.

19. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[4-metoxý-5-(4-triflorometoxý-phenoxy)-pyridin-2-yl]-metanon.

20. Hợp chất là [4-(6-Amino-pyridazin-3-yl)-piperidin-1-yl]-[5-(phenoxy)-4-etoxý-pyridin-2-yl]-metanon.

21. Hợp chất là 5-Etoxy-6-(1-{4-metoxý-5-[4-(triflorometýl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)pyridazin-3-amin.

22. Hợp chất là 6-(1-{4-Metoxý-5-[4-(triflorometýl)phenoxy]pyridin-2-carbonyl}piperidin-4-yl)-5-metylpyridazin-3-amin.