



(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

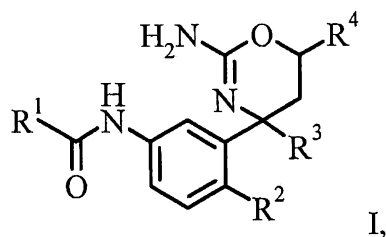
(11) 
1-0019465

(51)⁷ **C07D 401/12, A61K 31/535, 31/5355, (13) B**
C07D 403/12, 413/12

(21) 1-2014-02415 (22) 23.01.2013
(86) PCT/EP2013/051166 23.01.2013 (87) WO2013/110622 01.08.2013
(30) 12152686.7 26.01.2012 EP
(45) 25.07.2018 364 (43) 25.11.2014 320
(73) 1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
2. SIENA BIOTECH S.P.A (IT)
Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena, Italy
(72) HILPERT, Hans (CH), HUMM, Roland (DE), WOLTERING, Thomas (DE)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT FLOMETYL-5,6-DIHYDRO-4H-[1,3]OXAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:**



có hoạt tính ức chế enzym phân cắt protein tiền chất amyloid ở vị trí beta-1 (BACE1), quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó để điều trị bệnh. Hợp chất có hoạt tính theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, ví dụ, bệnh Alzheimer.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất flometyl-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-ylamin có hoạt tính ức chế enzym phân cắt protein tiền chất amyloid ở vị trí beta-1 (BACE1), quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó. Hợp chất theo sáng chế được dùng làm chất để điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Alzheimer (AD) là một rối loạn thoái hóa thần kinh của hệ thần kinh trung ương và là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh sa sút trí tuệ tiến triển ở người già. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh này là suy giảm trí nhớ, nhận thức, khả năng nhận biết thời gian và vị trí, khả năng đánh giá và lập luận và cũng bao gồm các rối loạn cảm xúc nghiêm trọng. Hiện nay chưa có các phương pháp điều trị có thể ngăn ngừa bệnh hoặc sự tiến triển của nó hoặc đẩy lùi một cách ổn định các triệu chứng lâm sàng của nó. AD đã trở thành vấn đề sức khỏe chính ở tất cả các cộng đồng với dân số có tuổi thọ trung bình cao và cũng thành gánh nặng kinh tế lớn cho hệ thống y tế của họ.

AD được đặc trưng bởi hai dấu hiệu bệnh lý chính trong hệ thần kinh trung ương (CNS), đó là sự xuất hiện của các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10:373-403). Cả hai dấu hiệu bệnh lý này cũng thường quan sát được ở bệnh nhân mắc hội chứng Down (trisomy 21), mà cũng hình thành các triệu chứng tương tự AD khi còn trẻ. Đám rối tơ thần kinh là các dạng kết tụ trong tế bào của protein tau của vi ống (MAPT). Các mảng amyloid xuất hiện trong không gian ngoại bào; thành phần cơ bản của chúng là A β -peptit. Mảng amyloid là nhóm gồm các mảnh thu được từ quá trình phân giải protein có nguồn gốc từ protein tiền chất β -amyloid (APP) bằng hàng loạt các bước phân cắt để phân giải protein. Một vài dạng của APP đã được xác định, trong đó phổ biến nhất là các protein có độ dài 695, 751 và 770 axit amin. Tất cả chúng đều được sản sinh từ một gen đơn lẻ thông qua việc cắt ghép khác nhau. A β -peptit có nguồn gốc từ cùng một miền của APP nhưng khác nhau ở đầu tận cùng N và C của chúng, các loại chính có độ

dài 40 và 42 axit amin. Có một vài nhóm bằng chứng khẳng định mạnh mẽ rằng A β -peptit kết tụ là các phân tử chính trong quá trình sinh bệnh AD; 1) mảng amyloid hình thành từ A β -peptit là phần luôn luôn có mặt trong bệnh lý AD; 2) A β -peptit gây độc neuron thần kinh; 3) ở bệnh Alzheimer di truyền (FAD), các đột biến trong gen bệnh APP, PSN1, PSN2 dẫn đến nồng độ A β -peptit tăng lên và chứng thoái hóa tinh bột sớm ở não; 4) chuột nhắt chuyển gen biểu hiện các gen FAD này phát triển bệnh lý có mức tương đồng cao với bệnh ở người. A β -peptit được tạo ra từ APP thông qua hoạt động phân cắt tuần tự của 2 enzym phân giải protein gọi là β - và γ -secretaza. β -Secretaza trước tiên phân cắt trong miền ngoại bào của APP khoảng 28 axit amin nằm bên ngoài miền xuyên màng (TM) để tạo ra đoạn mang đầu tận cùng C của APP chứa miền TM và miền bào tương (CTF β). CTF β là cơ chất cho γ -secretaza mà phân cắt ở một vài vị trí liên kề bên trong TM để sản sinh A β peptit và đoạn mang miền bào tương. γ -secretaza là phức hợp của ít nhất 4 protein khác nhau, cấu trúc siêu phân tử có tác dụng xúc tác của nó rất có thể là presenilin protein (PSEN1, PSEN2). β -secretaza (BACE1, Asp2; BACE viết tắt của enzym phân cắt APP vị trí β) là aspartyl proteaza bám vào màng bằng miền xuyên màng (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science*. 1999 Oct 22;286(5440):735). Nó được biểu hiện trong nhiều mô của cơ thể người nhưng nồng độ của nó đặc biệt cao trong CNS. Việc phân cắt gen BACE1 ở chuột nhắt rõ ràng đã cho thấy rằng hoạt tính của gen này cần cho quá trình xử lý APP mà dẫn đến việc tạo ra A β -peptit, khi không có BACE1 thì không có A β -peptit nào được tạo ra (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat Neurosci*. 2001 Mar;4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum Mol Genet*. 2001 Jun 1;10(12):1317-24). Chuột nhắt được thiết kế di truyền để biểu hiện gen APP người và tạo ra các mảng amyloid rộng và các bệnh lý tương tự bệnh Alzheimer khi già đi không có cơ chế như trên khi hoạt tính của β -secretaza bị giảm do sự phân cắt gen đối với một trong các alen BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. *J Biol Chem*. 2007 Sep 7;282(36):26326). Do đó, các chất ức chế hoạt tính BACE1 được cho là có thể là các tác nhân hữu ích để điều trị can thiệp bệnh Alzheimer (AD).

Hơn thế nữa, việc hình thành, hoặc việc hình thành và lắng đọng, của các peptit β -amyloid bên trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (chẳng hạn, não) bị ức chế bởi các hợp chất theo sáng chế, tức là ức chế sự sản sinh A β từ APP hoặc đoạn từ APP.

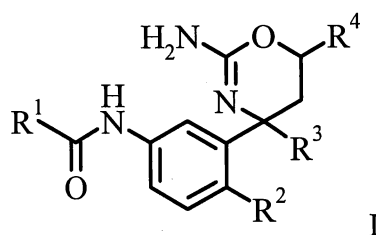
Ngoài ra, các chất ức chế BACE1 có thể được sử dụng để điều trị các bệnh sau: IBM (bệnh viêm cơ thể vùi) (Vattemi G. *et al.*, Lancet. 2001 Dec 8;358(9297):1962-4), hội chứng Down (Barbiero L. *et al.*, Exp Neurol. 2003 Aug;182(2):335-45), bệnh Wilson (Sugimoto I. *et al.*, J Biol Chem. 2007 Nov 30;282(48):34896-903), bệnh Whipple (Desnues B. *et al.*, Clin Vaccine Immunol. 2006 Feb;13(2):170-8), thoái hóa tiểu não 1 và thoái hóa tiểu não 7 (Gatchel J.R. *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jan 29;105(4):1291-6), bệnh viêm da cơ (Greenberg S.A. *et al.*, Ann Neurol. 2005 May;57(5):664-78 và Greenberg S.A. *et al.*, Neurol 2005 May;57(5):664-78), sarcoma Kaposi (Lagos D. *et al.*, Blood, 2007 Feb 15; 109(4):1550-8), u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme) (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), viêm khớp dạng thấp (Ungethuen U. *et al.*, GSE2053), xơ cứng teo cơ một bên (Koistinen H. *et al.*, Muscle Nerve. 2006 Oct;34(4):444-50 and Li Q.X. *et al.*, Aging Cell. 2006 Apr;5(2):153-65), bệnh Huntington (Kim Y.J. *et al.*, Neurobiol Dis. 2006 May; 22(2):346-56. Epub 2006 Jan 19 and Hodges A. *et al.*, Hum Mol Genet. 2006 Mar 15; 15(6):965-77. Epub 2006 Feb 8), đa u tủy xương (Kihara Y. *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 22; 106(51):21807-12), u hắc sắc tố ác tính (Talantov D. *et al.*, Clin Cancer Res. 2005 Oct 15;11(20):7234-42), hội chứng Sjogren (Basset C. *et al.*, Scand J Immunol. 2000 Mar;51(3):307-11), bệnh luput ban đỏ (Grewal P.K. *et al.*, Mol Cell Biol. 2006, Jul;26(13):4970-81), viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, ung thư vú (Hedlund M. *et al.*, Breast Cancer Res. 2008 Jan 15;68(2):388-94 và Kondoh K. *et al.*, Breast Cancer Res Treat. 2003 Mar;78(1):37-44), bệnh dạ dày - ruột (Hoffmeister A. *et al.*, JOP. 2009 Sep 4;10(5):501-6), bệnh tự miễn/viêm (Woodard-Grice A.V. *et al.*, J Biol Chem. 2008 Sep 26;283(39):26364-73. Epub 2008 Jul 23), viêm khớp dạng thấp (Toegel S. *et al.*, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Feb; 18(2):240-8. Epub 2009 Sep 22), phản ứng viêm (Lichtenthaler S.F. *et al.*, J Biol Chem. 2003 Dec 5;278(49):48713-9. Epub 2003 Sep 24), huyết khối động mạch (Merten M. *et al.*, Z Kardiol. 2004 Nov;93(11):855-63), bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và

đột quỵ (Maugeri N. *et al.*, Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan; 138 Suppl 1:50-2) và bệnh Graves (Kiljański J. *et al*, Thyroid. 2005 Jul;15(7):645-52).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hợp chất có công thức I dưới đây, quy trình điều chế, dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình sản xuất dược phẩm, dùng để kiểm soát hoặc phòng ngừa các bệnh như bệnh Alzheimer. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, thoái hóa tiểu não 1, thoái hóa tiểu não 7, bệnh Whipple và bệnh Wilson. Hợp chất có công thức I có tính chất được lý được cải thiện.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

R¹ là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² là F;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

i) metyl, và

ii) flometyl,

R⁴ là triflometyl;

hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế Asp2 (β -secretaza, BACE1 hoặc Memapsin-2) và do đó có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn được đặc trưng bởi nồng độ cao của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác, cụ thể là bệnh Alzheimer.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) nêu trên và chất mang được dụng và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng, quy trình điều chế các hợp này, được phẩm chứa nó và quy trình sản xuất được phẩm, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và các rối loạn có liên quan đến sự ức chế BACE1, như bệnh Alzheimer. Ngoài ra, việc hình thành, hoặc việc hình thành và lắng đọng, của các mảng β -amyloid trong, trên hoặc xung quanh mô thần kinh (chẳng hạn, não) bị ức chế bởi các hợp chất theo sáng chế bằng cách ức chế sự sản sinh A β từ APP hoặc đoạn từ APP.

Các định nghĩa dưới đây về các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này sẽ được áp dụng bất kể khi các thuật ngữ này xuất hiện riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm thuật ngữ khác.

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong đơn này, kể cả bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, có các định nghĩa được đưa ra dưới đây. Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả số nhiều trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc hydrocarbon có thể ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhìn chung nhóm alkyl bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl (Me), etyl (Et), propyl, isopropyl (i-propyl), n-butyl, i-butyl (isobutyl), 2-butyl (sec-butyl), t-butyl (*tert*-butyl), isopentyl, 2-etyl-propyl (2-metyl-propyl), 1,2-dimetyl-propyl và nhóm tương tự. Cụ thể, "C₁₋₆-alkyl" là "C₁₋₃-alkyl". Các nhóm cụ thể là metyl và etyl. Đặc biệt nhất là metyl.

Thuật ngữ “halogen- C_{1-6} -alkyl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-6} -alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, cụ thể là 1 đến 5 nguyên tử halogen, cụ thể hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Halogen cụ thể là flo. Cụ thể, “halogen- C_{1-6} -alkyl” là flo- C_{1-6} -alkyl và “halogen- C_{1-3} -alkyl” cụ thể là flo- C_{1-3} -alkyl. Các ví dụ là triflometyl, diflometyl, flometyl và nhóm tương tự. Nhóm cụ thể là triflometyl.

Thuật ngữ “xyano- C_{1-6} -alkyl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-6} -alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm xyano, cụ thể là 1 nhóm xyano. Các ví dụ là xyanometyl, xyanoetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “ C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C_{1-6} -alkyl như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} -alkoxy, như được xác định trong bản mô tả, cụ thể là C_{1-6} -alkoxy. Cụ thể “ C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl” là metoxy- C_{1-6} -alkyl. Các ví dụ là metoxymetyl, metoxyetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyano”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm $N\equiv C-(NC-)$.

Thuật ngữ “halogen”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nguyên tử clo (Cl), iot (I), flo (F) và brom (Br). Cụ thể “halogen” là Cl và F. Nhóm cụ thể là F.

Thuật ngữ “heteroaryl”, đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm có một vòng có 4 đến 8 cạnh, cụ thể là 5 đến 8, hoặc nhiều vòng ngưng tụ bao gồm 6 đến 14, cụ thể là 6 đến 10 nguyên tử trong vòng và chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn riêng rẽ từ N, O và S, cụ thể là 1N hoặc 2N, trong nhóm đó ít nhất một vòng dị vòng là thơm. Các ví dụ về “heteroaryl” bao gồm benzofuryl, benzoimidazolyl, 1H-benzoimidazolyl, benzooxazinyl, benzoxazolyl, benzothiazinyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzotriazolyl, furyl, imidazolyl, indazolyl, 1H-indazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl (pyrazyl), 1H-pyrazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl và nhóm tương tự. Cụ thể là “heteroaryl” là pyridinyl và pyrazinyl, cũng như oxazolyl và 1H-

pyrazolyl. Cụ thể "heteroaryl" là pyridin-2-yl và pyrazin-2-yl, cũng như 1H-pyrazol-3-yl và oxazol-4-yl.

Thuật ngữ "C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ gốc -O-C₁₋₆-alkyl có thể ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một nhánh hoặc nhiều nhánh, trong đó nhóm alkyl thường bao gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, metoxy (OMe, MeO), etoxy (OEt), propoxy, isopropoxy (i-propoxy), n-butoxy, i-butoxy (iso-butoxy), 2-butoxy (sec-butoxy), t-butoxy (*tert*-butoxy), isopentyloxy (i-pentyloxy) và nhóm tương tự. Cụ thể là "C₁₋₆-alkoxy" là các nhóm có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ "halogen-C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkoxy như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, cụ thể là nguyên tử flo. Cụ thể là "halogen-C₁₋₆-alkoxy" là flo-C₁₋₆-alkoxy. Cụ thể "halogen-C₁₋₆-alkoxy" là triflometoxy.

Thuật ngữ "C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ C₁₋₆-alkoxy như được xác định trong bản mô tả, được thế bằng một hoặc nhiều C₂₋₆-alkynyl như được xác định trong bản mô tả, cụ thể là C₂₋₆-alkynyl.

Thuật ngữ "C₂₋₆-alkynyl", đứng riêng lẻ hoặc kết hợp với các nhóm khác, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một, có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, cụ thể là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và bao gồm một, hai hoặc ba liên kết ba. Các ví dụ về C₂₋₆-alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, và n-butylnyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ hệ vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng thơm hóa trị một bao gồm từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về gốc aryl bao gồm phenyl và naphtyl. Cụ thể "aryl" là phenyl.

Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của người và động vật. Các ví dụ về các muối thích hợp thu được từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit clohydric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit metan-sulfonic, axit nitric, axit phosphoric, axit p-toluensulphonic, axit succinic, axit sulfuric (axit sulphuric), axit tartaric, axit trifloaxetic và các axit tương tự. Các axit cụ thể là axit formic, axit trifloaxetic và axit clohydric. Các axit đặc biệt là axit clohydric, axit trifloaxetic và axit fumaric.

Các thuật ngữ “chất mang được dụng” và “chất phụ trợ được dụng” dùng để chỉ các chất mang và các chất phụ trợ như các chất pha loãng hoặc các tá dược tương thích với các thành phần khác của chế phẩm.

Thuật ngữ "dược phẩm" bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với lượng hoặc tỷ lệ định trước, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ việc kết hợp các thành phần cụ thể với lượng cụ thể. Cụ thể là, dược phẩm bao gồm sản phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, và chất mang tùy ý chứa các thành phần trợ, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp, tạo phức hoặc kết tụ của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ các loại phản ứng hoặc tương tác khác của một hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ hợp chất mà cạnh tranh, làm giảm hoặc ngăn chặn sự liên kết của một phối tử cụ thể với thụ thể cụ thể hoặc làm giảm hoặc ngăn chặn sự ức chế chức năng của protein cụ thể.

Thuật ngữ “nồng độ ức chế bán tối đa” (IC_{50}) chỉ nồng độ của một hợp chất cụ thể cần để ức chế 50% một quá trình sinh học in vitro. Các giá trị IC_{50} có thể được chuyển đổi theo loga thành các giá trị pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện hoạt lực theo hàm mũ lớn hơn. Các giá trị IC_{50} không phải là giá trị tuyệt đối mà phụ thuộc vào các điều kiện thử nghiệm, chẳng hạn, nồng độ được sử dụng. Giá trị IC_{50} có thể được chuyển đổi thành hằng số ức chế tuyệt đối (K_i) bằng cách sử dụng phương trình Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Thuật ngữ “hằng số ức chế” (K_i) biểu thị ái lực liên kết tuyệt đối của một chất ức chế cụ thể với thụ thể. Nó được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết cạnh tranh và bằng nồng độ mà ở đó chất ức chế cụ thể này chiếm chỗ 50% các thụ thể nếu không có mặt phối tử cạnh tranh (chẳng hạn, phối tử phóng xạ). Các giá trị K_i có thể được chuyển đổi theo loga thành các giá trị pK_i ($-\log K_i$), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện hoạt lực theo hàm mũ lớn hơn.

“Lượng cho tác dụng điều trị bệnh” có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được sử dụng cho đối tượng cần điều trị một tình trạng bệnh lý, đủ để cho tác dụng điều trị tình trạng bệnh lý này. “Lượng cho tác dụng điều trị bệnh” này sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh cần được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ

tuổi và sức khỏe tổng thể của đối tượng, đường dùng và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ theo dõi hoặc bác sĩ thú y và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “như được xác định trong bản mô tả” và “như được mô tả trong bản mô tả” khi đề cập đến biến sẽ kết hợp bằng cách tham chiếu đến nghĩa rộng của biến này cũng như các định nghĩa cụ thể, cụ thể hơn và cụ thể nhất, nếu có.

Các thuật ngữ “xử lý”, “cho tiếp xúc” và “cho phản ứng” khi đề cập đến phản ứng hóa học có nghĩa là bổ sung hoặc trộn hai hoặc nhiều chất phản ứng trong các điều kiện thích hợp để tạo ra sản phẩm đã nêu và/hoặc sản phẩm mong muốn. Cần hiểu rằng phản ứng mà tạo ra sản phẩm đã nêu và/hoặc mong muốn có thể không nhất thiết phải thu được một cách trực tiếp từ sự kết hợp của hai chất phản ứng mà được bổ sung vào thời điểm ban đầu, nghĩa là, có thể là một hoặc nhiều chất trung gian được tạo ra trong hỗn hợp mà cuối cùng tạo ra sản phẩm đã định và/hoặc mong muốn.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” dùng để chỉ nhóm phong bế theo cách chọn lọc vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể được diễn ra một cách chọn lọc ở vị trí phản ứng không được bảo vệ còn lại có nghĩa thường gắn với nó trong ngành hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc nhóm bảo vệ hydroxy. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” (trong bản mô tả còn được gọi là P¹) là các nhóm được dùng để bảo vệ nhóm amino và bao gồm benzyl, benzyloxycarbonyl (carbobenzyloxy, CBZ), 9-florenylmethyloxycarbonyl (FMOC), p-metoxybenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (BOC), và trifloaxetyl. Các ví dụ khác về các nhóm này được tìm thấy trong tài liệu: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, và T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. Thuật ngữ “nhóm amino được bảo vệ” đề cập đến nhóm amino được thế bằng nhóm bảo vệ amino. Các nhóm bảo vệ amin cụ thể là nhóm *tert*-butoxycarbonyl và dimetoxyltrityl.

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” chỉ nhóm có nghĩa thường gắn với nó trong ngành hóa học tổng hợp hữu cơ, tức là nguyên tử hoặc nhóm có thể rời chuyển trong các điều

kiện phản ứng thế. Các ví dụ về nhóm rời chuyển này bao gồm halogen, cụ thể là bromo, alkan- hoặc arylensulfonyloxy, như metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, thiometyl, benzensulfonyloxy, tosyloxy, và thienyloxy, dihalophosphinoyloxy, benzyloxy tùy ý được thế, isopropyloxy, và axyloxy.

Thuật ngữ “thơm” dùng để chỉ khái niệm thơm thông thường như được xác định trong tài liệu chuyên ngành, cụ thể là trong: IUPAC- Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

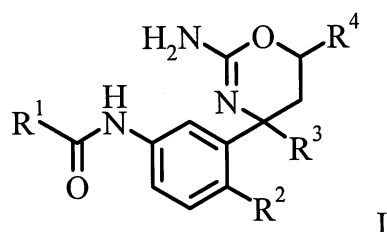
Thuật ngữ “tá dược được dùng” chỉ thành phần bất kỳ không có tác dụng điều trị bệnh và không độc như chất gây rã, chất liên kết, chất độn, dung môi, chất đệm, các chất đẳng trương, các chất làm ổn định, các chất chống oxi hóa, các chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm trơn được dùng trong quy trình sản xuất sản phẩm thuốc.

Bất cứ khi nào có mặt nguyên tử cacbon không đối xứng trong cấu trúc hóa học, thì cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể gắn với nguyên tử cacbon không đối xứng này sẽ được bao gồm bởi cấu trúc này ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết cũng như hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên.

Tất cả các phương án riêng lẻ có thể được kết hợp với nhau.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,

iii) heteroaryl, và

iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

i) hydro,

ii) C_{1-6} -alkyl, và

iii) halogen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

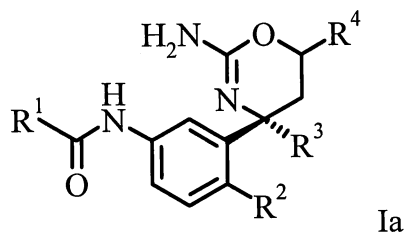
i) C_{1-6} -alkyl, và

ii) halogen- C_{1-6} -alkyl,

R^4 là halogen- C_{1-6} -alkyl;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

i) aryl,

ii) aryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl,

iii) heteroaryl, và

- iv) heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) hydro,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) halogen;

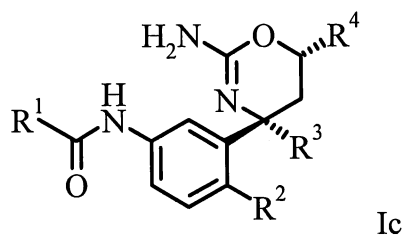
R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C_{1-6} -alkyl, và
- ii) halogen- C_{1-6} -alkyl,

R^4 là halogen- C_{1-6} -alkyl;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ic:



trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -

alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) hydro,
- ii) C₁₋₆-alkyl, và
- iii) halogen;

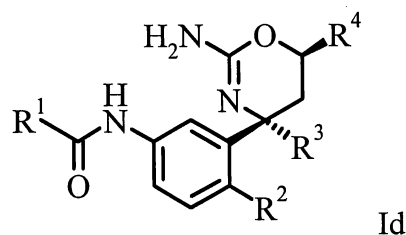
R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C₁₋₆-alkyl, và
- ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

R⁴ là halogen-C₁₋₆-alkyl;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Id:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1-4 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) hydro,
- ii) C_{1-6} -alkyl, và
- iii) halogen;

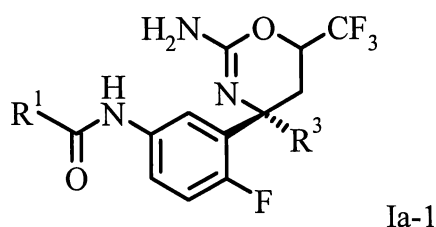
R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C_{1-6} -alkyl, và
- ii) halogen- C_{1-6} -alkyl,

R^4 là halogen- C_{1-6} -alkyl;

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) aryl,
- ii) aryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl,
- iii) heteroaryl, và
- iv) heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl; và

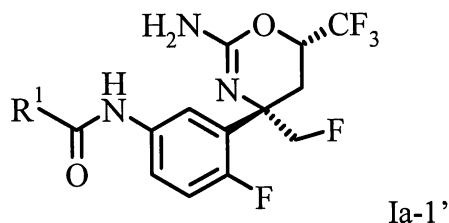
R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- i) C_{1-6} -alkyl, và

ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia-1':



trong đó:

R¹ là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyanogen và halogen,

hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R² là halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R² là F.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R² là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R² là C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R² là metyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R³ là halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R³ là flo-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R³ là flometyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^3 là C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^3 là metyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^4 là flo- C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^4 là triflometyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano- C_{1-6} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkoxy- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl và C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy, halogen- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkynyl- C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là pyridinyl hoặc pyrazinyl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, halogen, halogen- C_{1-6} -alkoxy và C_{1-6} -alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là pyridinyl được thế bằng xyano.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là pyridinyl được thế bằng halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là pyridinyl được thế bằng halogen- C_{1-6} -alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyridinyl được thế bằng C₁₋₆-alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyridinyl được thế bằng xyanogen và C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyridinyl được thế bằng xyanogen và halogen.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyridinyl được thế bằng halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyridinyl được thế bằng C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazinyl được thế bằng C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazinyl được thế bằng halogen-C₁₋₆-alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazinyl được thế bằng halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazinyl được thế bằng C₁₋₆-alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazinyl được thế bằng C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là oxazolyl được thế bằng halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là pyrazolyl được thế bằng halogen-C₁₋₆-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl, 2-(flometyl)oxazol-4-yl, 3,5-diclopyridin-2-yl, 3-clo-5-xyanopyridin-2-yl, 3-metylpyrazin-2-yl, 4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl, 5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-yl, 5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-yl, 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-yl, 5-(diflometoxy)pyrazin-2-yl, 5-(diflometyl)pyrazin-2-yl, 5-

(flometoxy)pyrazin-2-yl, 5-(flometyl)pyrazin-2-yl, 5-clo-pyridin-2-yl, 5-xyano-3-metyl-pyridin-2-yl, 5-xyano-pyridin-2-yl, 5-diflometoxy-pyrazin-2-yl, 5-diflometoxy-pyridin-2-yl, 5-diflometyl-pyridin-2-yl, 5-flometoxy-pyridin-2-yl, 5-metoxy-pyrazin-2-yl, 5-metoxy-pyridin-2-yl, 5-metyl-pyrazin-2-yl, 5-trifloetoxypyridin-2-yl, 5-triflometoxypyrazin-2-yl hoặc 5-triflometoxypyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-xyano-pyridin-2-yl, 5-clo-pyridin-2-yl, 5-(2,2-difloetoxypyrazin-2-yl, 5-(2,2,2-trifloetoxypyrazin-2-yl hoặc 5-metoxypyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 2-(flometyl)oxazol-4-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 3,5-diclo-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 3-clo-5-xyanopyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 3-metylpyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-(diflometoxy)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-(diflometyl)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-(flometoxy)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-(flometyl)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-xyano-3-metyl-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-diflometoxy-pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-diflometoxy-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-diflometyl-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-flometoxy-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-metoxy-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-metyl-pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-trifloetoxi-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-triflometoxy-pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-triflometoxy-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-xyano-pyridin-2-yl,

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-clo-pyridin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R^1 là 5-(2,2-difloetoxi)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó R¹ là 5-metoxypyrazin-2-yl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)picolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-cyano-3-methylpicolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-3-chloro-5-cyanopicolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-methoxypicolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(difluoromethoxy)picolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethoxy)picolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(difluoromethyl)picolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)picolinamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(fluoromethyl)pyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(difluoromethyl)pyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-methylpyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(but-2-yn-1-yloxy)pyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(fluoromethoxy)pyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-5-(difluoromethoxy)pyrazin-2-carboxamide,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-fluorophenyl)-2-(fluoromethyl)oxazol-4-carboxamide,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyano-3-methylpicolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-clo-5-xyanopicolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-diclopicolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypicolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)picolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(triflometoxy)picolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)picolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)picolinamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometyl)ypyrazin-2-carboxamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit,
 N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-metylpyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-2-(flometyl)oxazol-4-carboxamit,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit và

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit.

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit, và

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit.

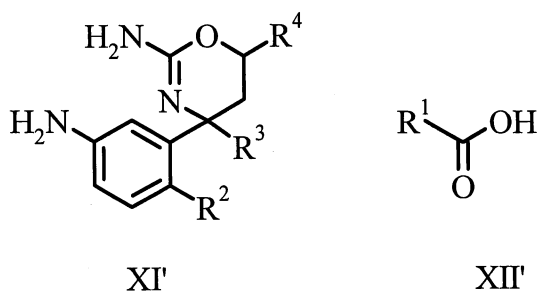
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit, và

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này là N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I, trong đó quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức XI' phản ứng với hợp chất có công thức XII' tạo ra hợp chất có công thức I.



trong đó R¹, R², R³ và R⁴ là như được xác định trong bản mô tả.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất này được điều chế bằng quy trình bất kỳ như được xác định ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để dùng làm chất điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để dùng làm chất ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để dùng làm chất điều trị bệnh để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và các rối loạn được đặc trưng bởi nồng độ cao của β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác, hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để dùng làm chất điều trị bệnh để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để dùng làm chất điều trị bệnh để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc điều trị phòng bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), huyết khối động mạch, bệnh

tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, thoái hóa tiểu não 1, thoái hóa tiểu não 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này và chất mang được dụng và/hoặc tá được dụng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh và các rối loạn được đặc trưng bởi mức β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác tăng lên, hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, thoái hóa tiểu não 1, thoái hóa tiểu não 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong việc ức chế hoạt tính BACE1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và các rối loạn được đặc trưng bởi mức β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác, hoặc bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm, bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, thoái hóa tiểu não 1, thoái hóa tiểu não 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp dùng để ức chế hoạt tính BACE1, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn được đặc trưng bởi mức β -amyloid và/hoặc oligome β -amyloid và/hoặc các mảng β -amyloid và các thể lắng đọng khác, hoặc bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả này cho người hoặc động vật.

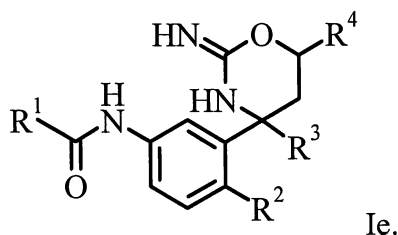
Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả cho người hoặc động vật.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), huyết khối động mạch, bệnh tự miễn/viêm,

bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim và đột quy, bệnh viêm da cơ, hội chứng Down, bệnh dạ dày - ruột, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (Glioblastoma multiforme), bệnh Graves, bệnh Huntington, bệnh viêm cơ thể vùi (IBM), phản ứng viêm, sacom Kaposi, bệnh Kostmann, bệnh luput ban đỏ, viêm cơ mạc đại thực bào, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, viêm khớp u hạt, u hắc sắc tố ác tính, đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, thoái hóa tiểu não 1, thoái hóa tiểu não 7, bệnh Whipple hoặc bệnh Wilson, phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức I như được mô tả trong bản mô tả cho người hoặc động vật.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân quang học, tức là các chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, các hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng và/hoặc các chất tautome cũng như các solvat của chúng của các hợp chất có công thức I.

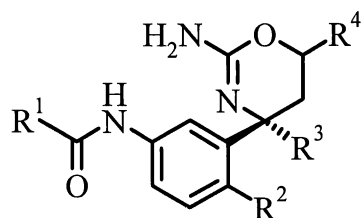
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các hợp chất có công thức I có thể tồn tại dưới dạng tautome.



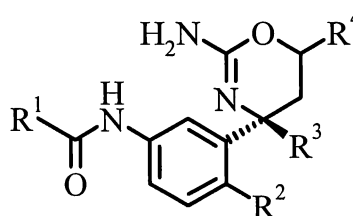
Tất cả các dạng tautome đều được bao gồm trong sáng chế.

Các hợp chất có công thức I có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó, có thể tồn tại dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân đối ảnh đơn, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Các tâm không đối xứng khác có thể có mặt phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thế khác nhau trên phân tử. Mỗi tâm không đối xứng này sẽ tạo ra một cách độc lập hai chất đồng phân quang học và được dự định rằng tất cả các dạng đồng phân quang học có thể có và các dạng đồng phân không đối quang trong hỗn hợp và dưới dạng hợp chất tinh khiết hoặc đã tinh chế một phần đều được bao gồm trong sáng chế này. Sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này. Quá trình tổng hợp độc lập các chất đồng phân không đối quang này hoặc tách chúng bằng sắc ký có thể được thực hiện như đã biết trong lĩnh vực bằng các thay đổi thích hợp đối với các phương

pháp được mô tả trong bản mô tả. Hóa học lập thể tuyệt đối của chúng có thể được xác định bằng phương pháp khảo sát tinh thể bằng tia X đối với các sản phẩm kết tinh hoặc các chất trung gian kết tinh mà được tạo dẫn xuất, nếu cần, bằng chất phản ứng chứa tâm không đối xứng có cấu hình tuyệt đối đã biết. Nếu muốn, các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tách ra sao cho các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ được tách riêng. Việc tách này có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực này, như kết hợp hỗn hợp raxemic của các hợp chất với hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh để tạo thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, sau đó tách các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng các phương pháp chuẩn, như kết tinh từng phần hoặc bằng sắc ký. Các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức I là các hợp chất có công thức Ia hoặc các hợp chất có công thức Ib, cụ thể là các hợp chất có công thức Ia, trong đó các gốc có nghĩa như được mô tả trong các phương án bất kỳ.



Ia



Ib

Theo các phương án, nếu các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học được cung cấp thì chất đồng phân tinh khiết quang học có nghĩa là hợp chất đó chứa > 90% khối lượng chất đồng phân mong muốn, cụ thể là > 95% chất đồng phân mong muốn, hoặc cụ thể hơn là > 99% khối lượng chất đồng phân mong muốn, phần trăm khối lượng này tính trên tổng khối lượng của (các) chất đồng phân của hợp chất. Các hợp chất tinh khiết không đối xứng hoặc được làm giàu không đối xứng có thể được điều chế bằng cách tổng hợp chọn lọc không đối xứng hoặc bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh. Việc tách các chất đồng phân đối ảnh có thể được thực hiện trên sản phẩm cuối cùng hoặc theo cách khác trên chất trung gian thích hợp.

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các sơ đồ dưới đây. Nguyên liệu ban đầu có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết. Các gốc và các biến số bất kỳ đã xác định trên đây sẽ tiếp tục có nghĩa như đã xác định trên đây trừ khi có quy định khác.

Alkyl-2-clo-2-(hydroxyimino)axetat được cho phản ứng với olefin với sự có mặt của bazơ như alkyl amin, cụ thể hơn là TEA (triethylamin) hoặc cacbonat kiềm, cụ thể hơn là NaHCO_3 (natri hydrocacbonat) trong dung môi như các alkan được clo hóa, cụ thể là CH_2Cl_2 (diclometan) hoặc este, cụ thể là AcOEt (etyl axetat) tạo ra este có công thức II.

Este có công thức II được khử bằng hydrua, cụ thể là NaBH_4 (natri bohydrua) trong dung môi như rượu, cụ thể là EtOH (etanol) tạo ra rượu có công thức III.

Hợp chất nitro được cho phản ứng với olefin với sự có mặt của chất phản ứng hoạt hóa, ví dụ, isoxyanat, cụ thể là phenylisoxyanat, và một lượng bazơ có tác dụng xúc tác, cụ thể là alkyl amin, cụ thể hơn là TEA, trong dung môi như benzen hoặc toluen, cụ thể là benzen, hoặc alkyl ete, cụ thể là dietyl ete tạo ra dihydroisoxazol có công thức IV trong đó R^3 là alkyl, cụ thể là metyl.

Dihydroisoxazol có công thức IV trong đó R^3 là halogen-alkyl, cụ thể là flometyl có thể thu được từ các rượu có công thức III bằng cách cho phản ứng với tác nhân flo hóa, ví dụ, morpholino lưu huỳnh triflorua trong dung môi trơ như các halogenalkan, tốt hơn là diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ môi trường.

Quá trình aryl hóa của dihydroisoxazol IV bằng arylbromua có công thức V tạo ra isoxazolidin có công thức VI được thực hiện bằng cách cho arylhalogenua, cụ thể là arylbromua, phản ứng với chất phản ứng alkyl lithi, cụ thể là $n\text{-BuLi}$ tạo ra các hợp chất loại aryllithi, mà có thể được cho phản ứng với dihydroisoxazol có công thức IV với sự có mặt của bazơ Lewis, tốt hơn là bo triflorua eterat trong hỗn hợp dung môi bao gồm ete, cụ thể là THF (tetrahydrofuran) và toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -100°C đến -20°C , cụ thể là ở nhiệt độ -78°C .

Quá trình phân giải isoxazolidin có công thức VI ở dạng raxemic tạo ra isoxazolidin không đối xứng có công thức VII có thể được thực hiện bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao không đối xứng (HPLC) sử dụng cột Chiralpack AD hoặc Reprosil NR trong hỗn hợp của n -heptan và etanol hoặc isopropanol làm dung môi rửa giải.

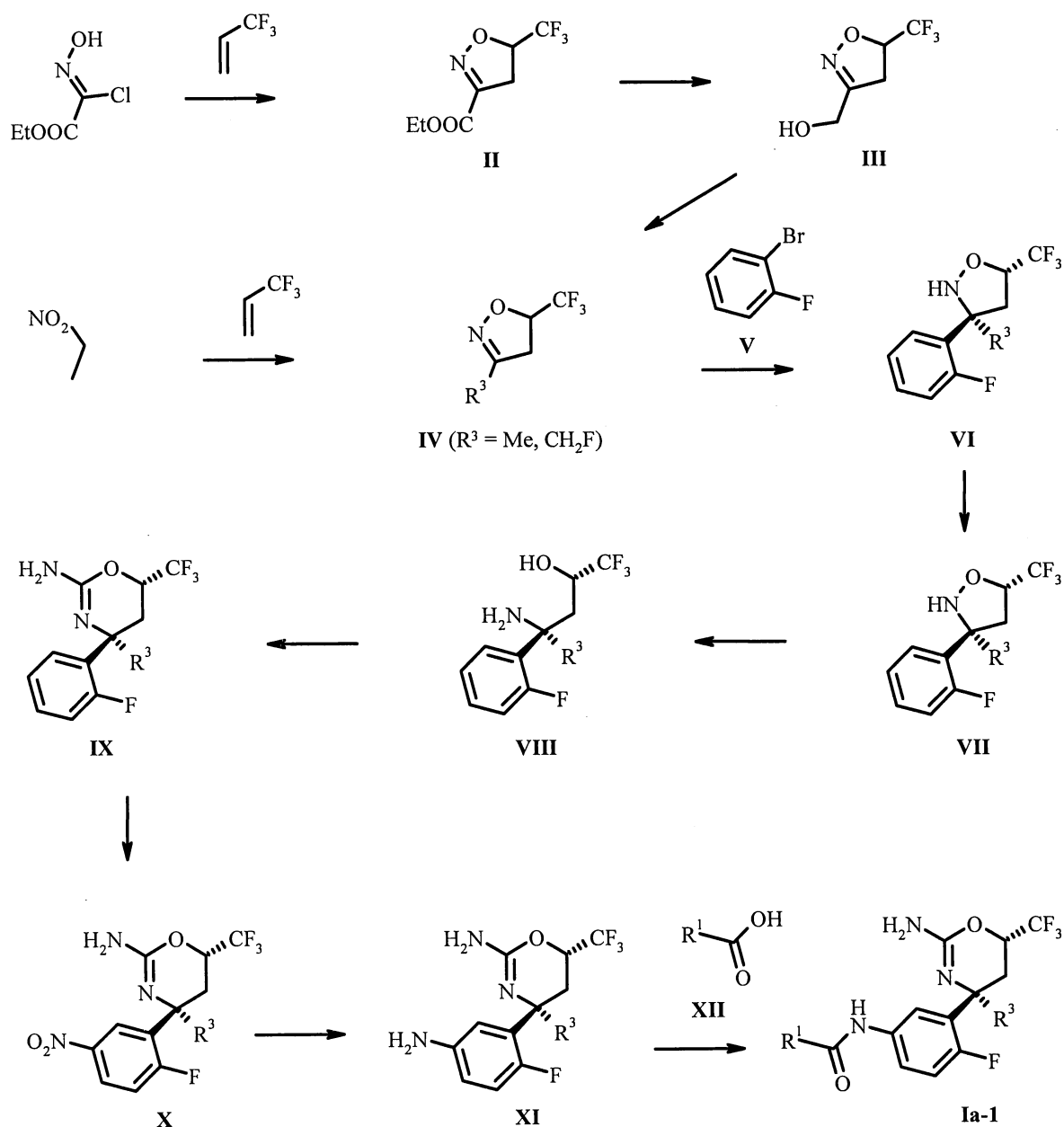
Quá trình hydro phân hợp chất isoxazolidin không đối xứng có công thức VII thành rượu amino có công thức VIII có thể được thực hiện tốt nhất bằng cách hydro phân chuyển vị bằng cách sử dụng chất xúc tác Pd, cụ thể là Pd trên cacbon và nguồn hydro, ví dụ muối của axit formic, cụ thể là amoni format trong dung môi proton như rượu, cụ thể là etanol.

Oxazin có công thức IX có thể được điều chế bằng phản ứng giữa rượu amino có công thức VIII với xyanogen bromua trong dung môi như rượu, cụ thể là etanol ở nhiệt độ tăng cao. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện theo trình tự hai bước sử dụng xyanogen bromua và chất đệm, ví dụ, natri axetat với sự có mặt của dung môi, ví dụ, như CH_3CN , tiếp theo là đóng vòng chất trung gian với sự có mặt của axit vô cơ, cụ thể là axit clohydric trong dung môi như ete, cụ thể là 1,4-dioxan.

Quá trình nitrat hóa oxazin có công thức (IX) tạo ra nitro-oxazin có công thức X tuân theo quy trình tiêu chuẩn sử dụng axit sulfuric nguyên chất và axit nitric khói mà không sử dụng dung môi.

Quá trình khử nhóm nitro trong chất trung gian X tạo ra anilin có công thức XI có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa sử dụng chất xúc tác như Pd trên cacbon trong các dung môi chứa proton, như rượu, cụ thể là etanol hoặc metanol.

Quá trình kết hợp amit chọn lọc của anilin có công thức XI và axit carboxylic có công thức XII tạo ra amit có công thức I có thể được thực hiện bằng cách sử dụng 4-(4,6-dimetoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-metylmorpholin clorua (DMTMM) hydrat làm tác nhân ngưng tụ trong dung môi như rượu, cụ thể là metanol.



Sơ đồ 1: Tổng hợp các hợp chất có công thức Ia-1

Các hợp chất có công thức Ia'-1 có thể được điều chế theo Sơ đồ 2 sau.

Các sulfinyl imin có công thức chung XIV có thể được điều chế tương tự với phương pháp được nêu trong tài liệu: T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, bằng cách ngưng tụ aryl keton có công thức XIII và sulfinamit, ví dụ alkyl sulfinamit, cụ thể nhất là (R)-*tert*-butylsulfinamit hoặc (S)-*tert*-butylsulfinamit, với sự có mặt của axit Lewis, ví dụ, titan(IV)alkoxit, cụ thể hơn là titan(IV)etoxit, trong dung môi như ete, ví dụ, diethyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran.

Quá trình chuyển hóa của sulfinyl imin có công thức XIV thành sulfinamit este có công thức XV diễn ra theo cách chọn lọc lập thể bởi nhóm định hướng không đối xứng như được mô tả bởi Tang & Ellman. Sulfinyl imin có công thức XIV có thể được cho phản ứng trong phản ứng Reformatsky với kẽm enolat, được tạo ra từ alkyl axetat được thế bằng halogen, ví dụ, cụ thể là etyl bromoaxetat và bột kẽm đã hoạt hóa, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ tăng cao, cụ thể là ở nhiệt độ từ 23 đến 60°C trong dung môi như ete, ví dụ, dietyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran với sự có mặt của muối đồng (I), tốt hơn là đồng(I) clorua.

Các aldehyt có công thức XVI có thể được điều chế bằng cách khử etyleste có công thức XV bằng hydrua kiềm, ví dụ, lithi nhôm hydrua với sự có mặt của dietylamin hoặc natri dihydrobis(2-metoxyetoxy)aluminat (Red-Al), tốt hơn là bằng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAH) trong dung môi trơ như ete, ví dụ, dietyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran hoặc trong dung môi được clo hóa, như diclometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ môi trường.

Rượu có công thức XVII có thể thu được bằng phản ứng của các aldehyt có công thức XVI với tác nhân triflometyl hóa, tốt hơn là triflometyltrimetylsilan (chất phản ứng Ruppert-Prakash), với sự có mặt của tetrabutylamoni florua trong dung môi như ete, ví dụ, dietyl ete hoặc cụ thể hơn là tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ môi trường.

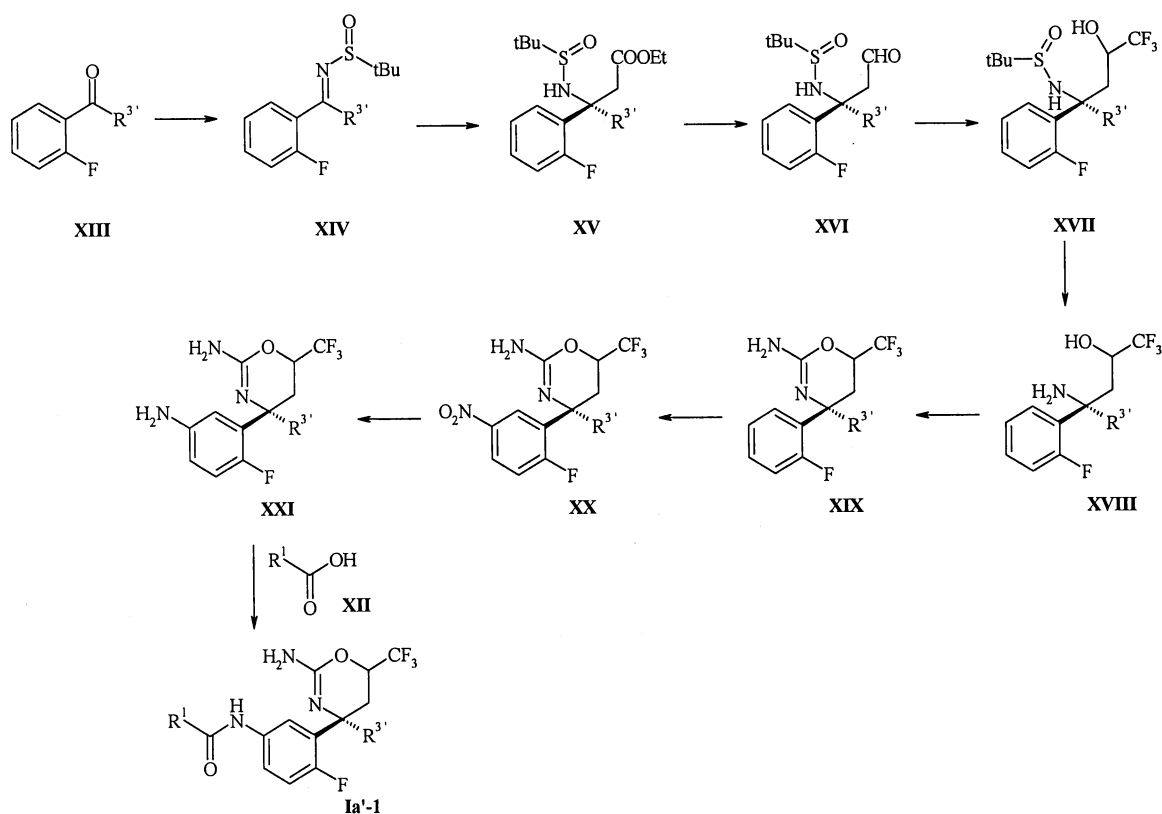
Quá trình hydro phân nhóm định hướng không đối xứng trong rượu sulfinamit có công thức XVII tạo ra rượu amino có công thức XVIII có thể được thực hiện bằng axit vô cơ, ví dụ, axit sulfuric hoặc cụ thể là axit clohydric, trong dung môi như ete, ví dụ, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc cụ thể hơn là 1,4-dioxan.

Hợp chất aminooxazin có công thức XIX có thể được điều chế bằng phản ứng giữa rượu amino có công thức XVIII với xyanogen bromua trong dung môi như rượu, cụ thể là etanol.

Dẫn xuất nitro có công thức XX có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa oxazin có công thức XIX theo quy trình tiêu chuẩn sử dụng axit sulfuric nguyên chất và axit nitric khói mà không sử dụng dung môi.

Quá trình khử nhóm nitro trong các hợp chất có công thức XX tạo ra các anilin có công thức XXI có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa sử dụng chất xúc tác, như paladi trên than, trong các dung môi proton, như rượu, cụ thể là ethanol hoặc metanol.

Phản ứng chọn lọc giữa các anilin có công thức XXI với các axit carboxylic có công thức XII tạo ra amit có công thức Ia'-1 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng 4-(4,6-dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholin clorua hydrat (DMTMM) làm tác nhân ngưng tụ trong dung môi như metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường. Theo cách khác, 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit ($T_3P^{\text{®}}$) có thể được dùng làm tác nhân ngưng tụ trong dung môi trơ, ví dụ, etyl axetat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường.



Sơ đồ 2: Tổng hợp của các hợp chất có công thức Ia'-1 (trong đó $R^3 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{F}, \text{CHF}_2$)

Các muối được dùng tương ứng với các axit có thể thu được bằng các phương pháp chuẩn đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi thích hợp, ví dụ, dioxan hoặc tetrahydrofuran và bổ sung lượng thích hợp của axit tương ứng. Các sản phẩm thường có thể được phân tách bằng cách lọc hoặc bằng sắc ký. Quá trình chuyển hóa của hợp chất có công thức I

thành muối được dung bằng bazơ có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất này bằng bazơ. Một phương pháp có thể được thực hiện để tạo thành muối này là, ví dụ, bổ sung $1/n$ đương lượng của muối bazơ, ví dụ, $M(OH)_n$, trong đó M = cation kim loại hoặc amoni và n = số lượng anion hydroxit, vào dung dịch của hợp chất trong dung môi thích hợp (ví dụ, etanol, hỗn hợp etanol-nước, hỗn hợp tetrahydrofuran-nước) và loại bỏ dung môi bằng cách làm bay hơi hoặc bằng cách đông khô. Các muối cụ thể là hydroclorua, format và trifloaxetat. Cụ thể là hydroclorua.

Khi việc điều chế các hợp chất có công thức I không được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, thì chúng cũng như tất cả các sản phẩm trung gian có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự hoặc theo các phương pháp được nêu trong bản mô tả. Nguyên liệu ban đầu là có sẵn trên thị trường, đã biết trong lĩnh vực hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hoặc theo phương pháp tương tự.

Cần hiểu rằng các hợp chất có công thức chung I theo sáng chế có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa trở lại thành hợp chất gốc *in vivo*.

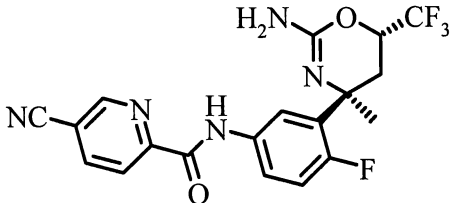
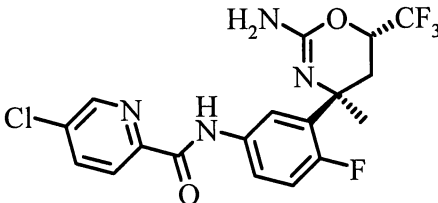
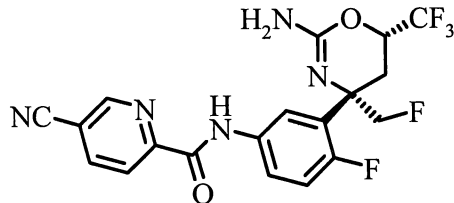
Các thử nghiệm được lý

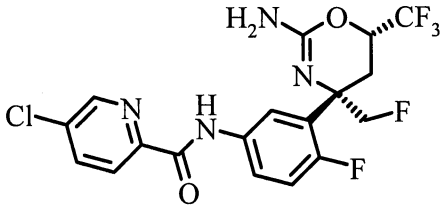
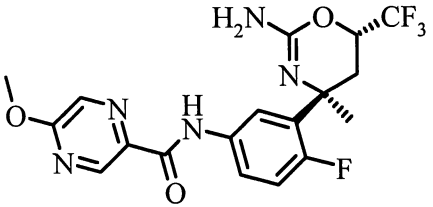
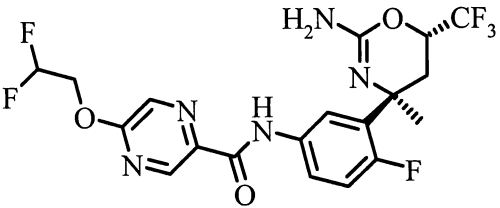
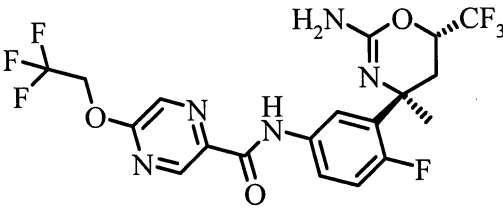
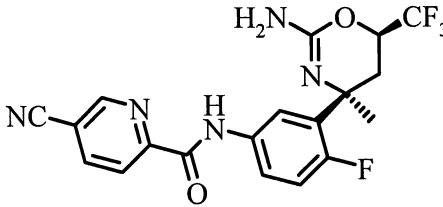
Các hợp chất có công thức I và muối được dung của chúng có tính chất dược lý có giá trị. Đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế BACE1. Các hợp chất này được nghiên cứu theo thử nghiệm được đưa ra dưới đây.

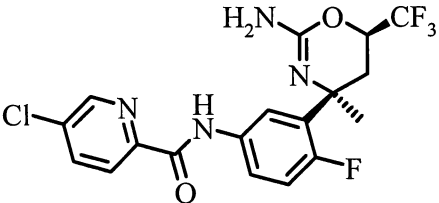
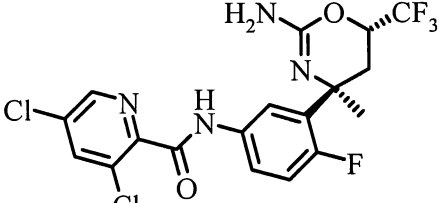
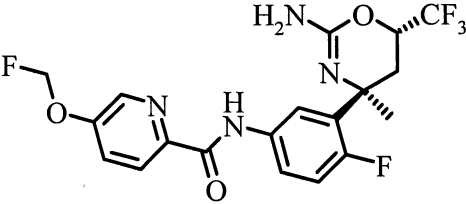
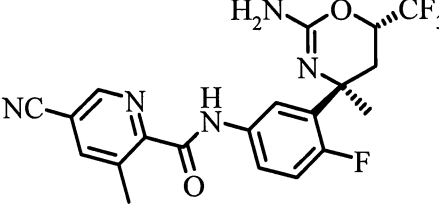
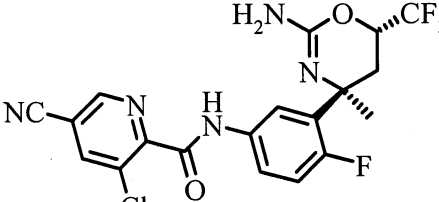
Thử nghiệm làm giảm nồng độ A β ở tế bào:

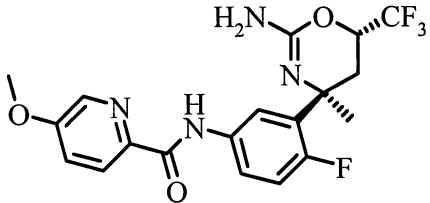
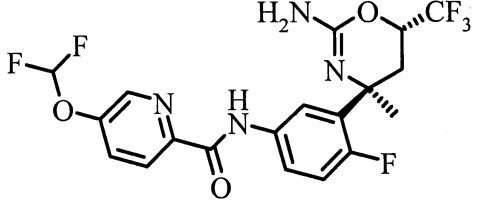
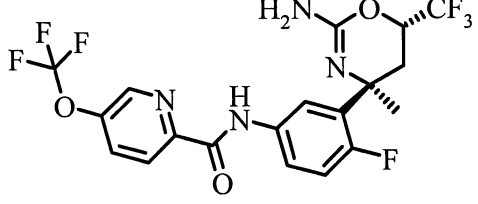
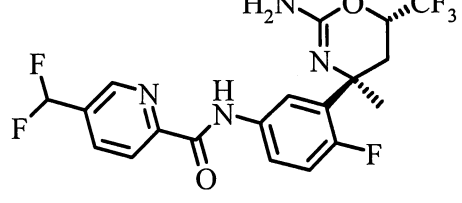
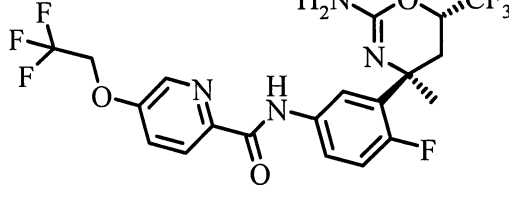
Thử nghiệm Abeta 40 AlphaLISA có thể được sử dụng. Các tế bào HEK293 APP được gieo mầm trong các đĩa vi chuẩn độ (microtiter) có 96 lỗ trong môi trường nuôi cấy tế bào (Iscove's, cộng với 10% (theo thể tích) huyết thanh bào thai bê, penixilin/streptomycin) đến độ nhập dòng khoảng 80% và các hợp chất được bổ sung 3 lần nồng độ trong 1/3 thể tích của môi trường nuôi cấy (nồng độ DMSO cuối cùng được giữ ở 1% thể tích). Sau khi ủ trong 18-20 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ trong thiết bị ủ đã làm ẩm, các dịch nuôi cấy được thu hoạch để xác định nồng độ A β 40 bằng cách sử dụng bộ Kit Perkin-Elmer beta-amyloid 1-40 ở người (tính đặc hiệu cao) (Cat# AL275C).

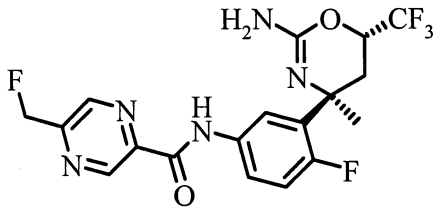
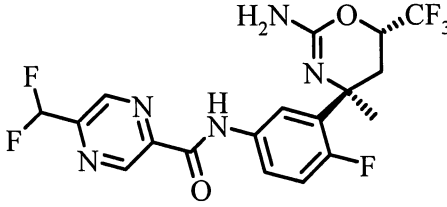
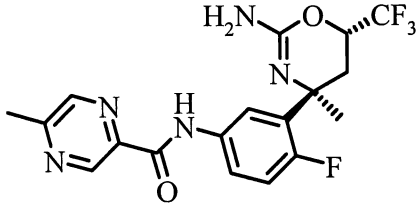
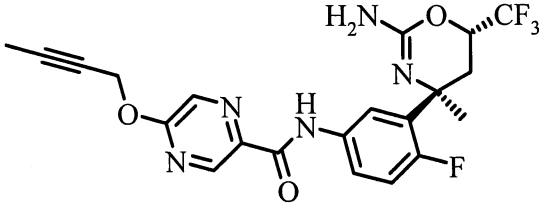
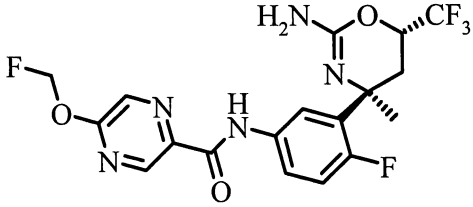
Trong đĩa Perkin-Elmer White Optiplate-384 (Cat# 6007290), 2 μ l dịch nuôi cấy được kết hợp với 2 μ l 10X hạt cho kháng-hA β AlphaLISA + Hỗn hợp kháng thể đã biotinyl hóa kháng A β 1-40 (50 μ g/mL / 5nM). Sau 1 giờ ủ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung 16 μ l 1,25 X chế phẩm hạt nhận Streptavidin (SA) (25 μ g/mL) và ủ trong 30 phút trong bóng tối. Sau đó, sự phát xạ ánh sáng ở 615 nm được ghi bằng cách sử dụng thiết bị đọc EnVision-Alpha. Nồng độ của A β 40 trong dịch nuôi cấy được tính theo tỷ lệ phần trăm của tín hiệu cực đại (các tế bào được xử lý bằng DMSO 1% mà không có chất ức chế). Các giá trị IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng phần mềm Excel XLfit.

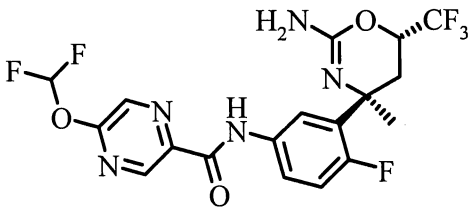
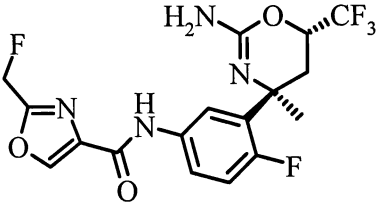
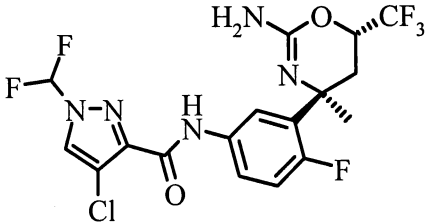
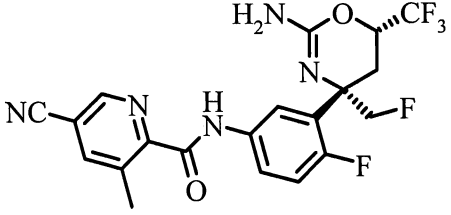
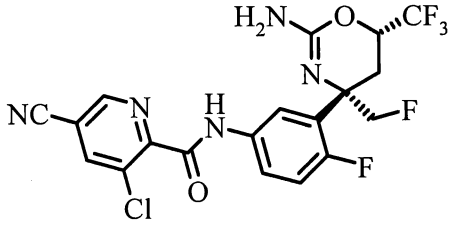
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
1		2
2		5
3		13

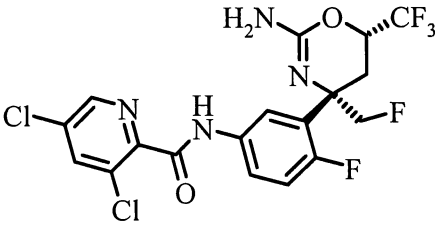
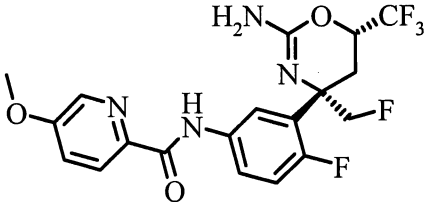
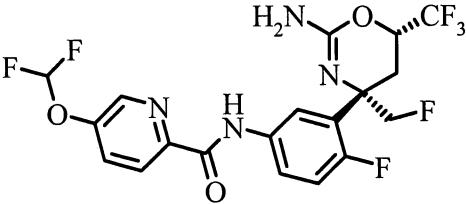
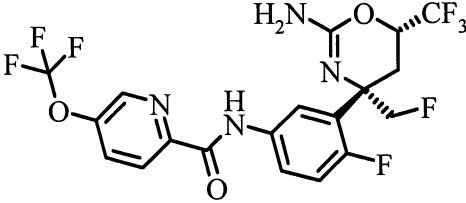
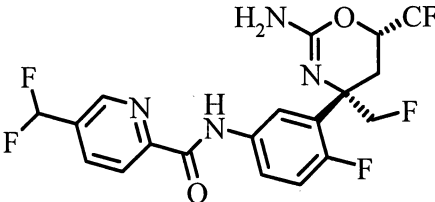
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
4		22
5		5
6		24
7		15
8		230

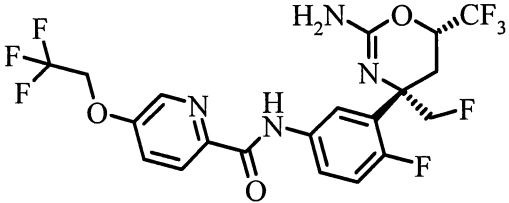
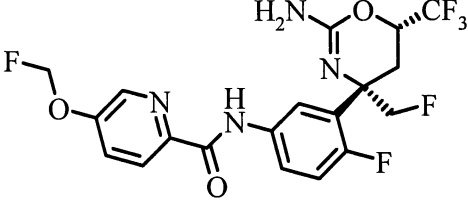
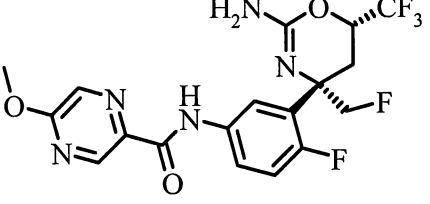
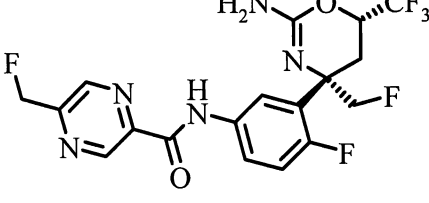
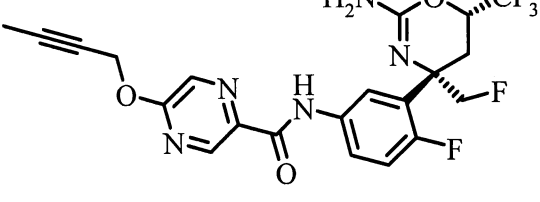
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
9		710
10		6
11		4
12		3
13		13

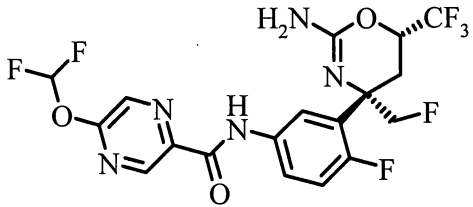
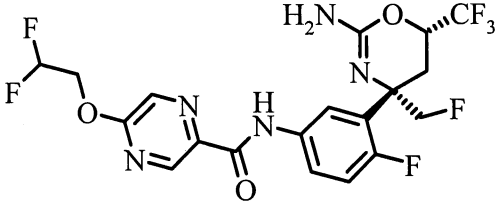
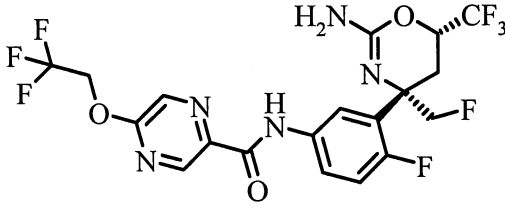
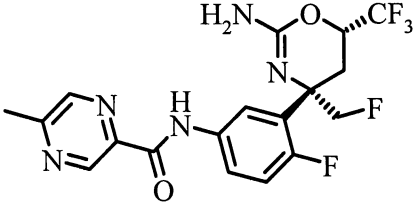
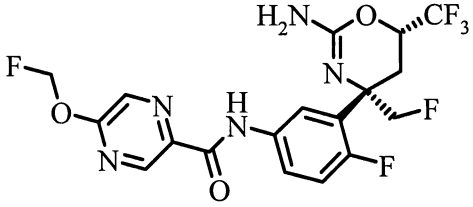
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
14		2
15		1
16		1
17		2
18		8

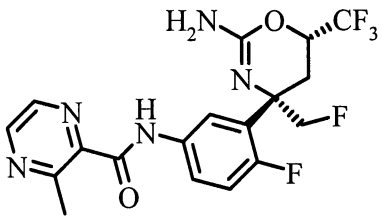
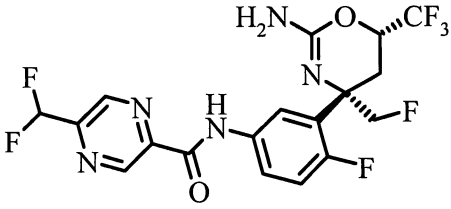
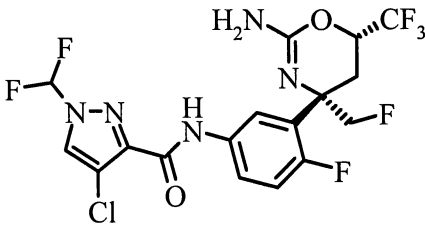
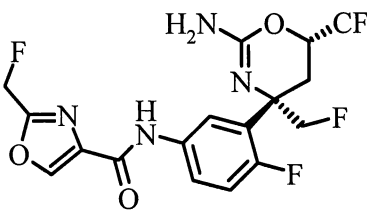
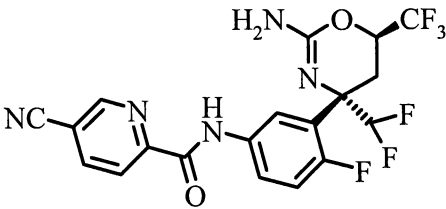
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
19		6
20		5
21		59
22		0,2
23		1

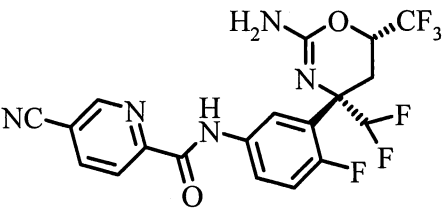
Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
24		3
25		0,8
26		1
27		2
28		11

Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
29		15
30		11
31		7
32		7
33		10

Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
34		71
35		19
36		31
37		53
38		0,6

Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
39		0,4
40		29
41		17
42		64
43		3

Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
44		-
45		39
46		3
47		1
48		520

Ví dụ	Cấu trúc	BACE1 hoạt tính tế bào A β 40 IC ₅₀ [nM]
49		82

Bảng 1: Giá trị IC₅₀ của các hợp chất nêu trong ví dụ được chọn

Các dữ liệu sinh học

Thử nghiệm P-gp (P-glycoprotein)

Các dòng tế bào và nang dùng cho các thử nghiệm vận chuyển.

Dòng tế bào LLC-PK1 (ATCC số CL-101) là dòng tế bào biểu mô thận ở lợn. Các dòng tế bào đã chuyển nhiễm MDR1 (protein kháng đa thuốc ở người 1) được giáo sư A. Schinkel, ở viện nghiên cứu bệnh ung thư ở Hà Lan (The Netherlands Cancer Institute (Amsterdam, The Netherlands)). Tất cả các dòng tế bào đều được nuôi cấy trên giá thể thấm được dưới dạng bộ phận cài xen (Costar, diện tích 0,33 cm², kích cỡ lỗ 3,0 μ m, mật độ lỗ thấp) ở mật độ 4,5·10⁵ tế bào/cm². Phép đo mức vận chuyển được thực hiện vào ngày 4 sau khi gieo. Độ chặt của lớp đơn tế bào được kiểm chế thông qua khả năng thấm của chất chỉ thị ngoại bào là lucifer vàng (10 μ M). Các thử nghiệm có độ thấm lucifer vàng lớn hơn 1%/giờ bị loại bỏ.

Các thử nghiệm vận chuyển in vitro

Vận chuyển xuyên tế bào theo hai hướng sử dụng tế bào LLC-PK1 và L-MDR1 LLC-PK1 biểu hiện ngoại sinh MDR1 ở người

Phương pháp thử nghiệm sự vận chuyển được tiến hành trên hệ thống xử lý chất lỏng tự động TECAN. Tóm lại, môi trường được loại lấy ra khỏi tất cả các khoang và môi trường bên nhận được thay thế bằng môi trường nuôi cấy. Các phép đo sự vận

chuyển xuyên tế bào được bắt đầu bằng cách bổ sung cơ chất cùng với chất chỉ thị ngoại bào lucifer vàng vào bên cho. Các chất ức chế được bổ sung vào cả hai bên (1 μ M elacridar). Các thử nghiệm vận chuyển được thực hiện theo cả hai hướng từ đáy bên đến đỉnh và từ đỉnh xuống đáy bên, với ba lỗ mỗi hướng. Các đĩa này được ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ trong thiết bị ủ Liconic. Các mẫu được lấy từ bên cho và bên đối diện (bên nhận) sau khi ủ 2 giờ. Nồng độ cơ chất trong cả hai khoang được xác định bằng cách đếm nhấp nháy (digoxin) hoặc bằng LC-MS/MS. Chất chỉ thị ngoại bào (lucifer vàng) được định lượng, bằng cách sử dụng thiết bị đọc Spectrafluor Plus ở 430/535 nm (Ex/Em). Trong mỗi thử nghiệm, 3 giá thể dưới dạng cài xen khác nhau được sử dụng cho mỗi điều kiện và tính giá trị trung bình.

Phân tích các số liệu

Vận chuyển xuyên tế bào theo hai hướng sử dụng các tế bào LLC-PK1 và L-MDR1

Đối với sự vận chuyển xuyên tế bào, phương trình sau đây được sử dụng để đánh giá các số liệu:

$$P_{app} = \frac{1}{A * C_0} * \frac{dQ}{dt}$$

Trong đó P_{app} , A, C_0 , và dQ/dt lần lượt thể hiện khả năng thấm biểu kiến, diện tích bề mặt lọc, nồng độ ban đầu, và lượng được vận chuyển trong khoảng thời gian. Giá trị P_{app} được tính dựa vào một thời điểm (2 giờ).

Tỷ lệ dòng ra vận chuyển (ER) được tính như sau: $ER = \frac{P_{app}^{BA}}{P_{app}^{AB}}$

Trong đó P_{app}^{BA} là giá trị độ thấm theo hướng từ đáy bên đến đỉnh, và P_{app}^{AB} là giá trị độ thấm theo hướng từ đỉnh xuống đáy bên. P_{app} không được hiệu chỉnh đối với dòng của chất chỉ thị ngoại bào lucifer vàng, được sử dụng để đánh giá chất lượng của các lớp đơn tế bào.

Phát hiện thể liên hợp glutathion (GSH)

Các điều kiện thử nghiệm để phát hiện thể liên hợp glutathion tuân theo quy trình được mô tả bởi C.M.Dieckhaus và các đồng tác giả trong tài liệu: *Chem.Res.Toxicol.* 2005, 18, 630-63.

Đo dòng hERG

Phương pháp đo dòng hERG được thực hiện ở hệ thống mảng kẹp tự động theo quy trình được R.E.Martin và các đồng tác giả mô tả trong tài liệu: *Bioorg.Med.Chem.Lett* 19 (2009), 6106-6113.

Thử nghiệm in vivo. Ức chế A β 40 trong não của chuột kiểu đại.

Các con chuột cái C57Bl/6J được điều trị bằng các liều lượng khác nhau của các hợp chất, 3-4 con chuột cho một nhóm điều trị. Hòa tan hợp chất thử nghiệm trong 5% EtOH, 10% Solutol và được áp dụng cho mỗi liều dùng qua đường miệng ở 10 ml/kg. Sau 4 giờ, các con chuột bị giết và lấy não và huyết tương. Não được cắt thành hai phần bằng nhau và đông lạnh ngay trên đá khô. Não được dùng để đo A β 40 và huyết tương được dùng để xác định mức độ tiếp xúc với hợp chất. Phương pháp xác định A β 40 trong các dịch phân giải não là theo quy trình đã biết (Lanz, T.A.; Schachter, J.B. Demonstration of a common artifact in immunosorbent assays of brain extracts: Development of a solid-phase extraction protocol to enable measurement of amyloid-beta from wild-type rodent brain. *J. Neurosci. Methods* **2006**, 157, 71-81). Mô não được đồng hóa trong đệm DE 2% trong thiết bị Roche MagnaLyser (20", 4000 vòng/phút) và sau đó được ly tâm trong 1 giờ ở tốc độ 1000000m/giây². DEA giảm xuống còn 0,2% trong 50 mM NaCl và dịch phân giải DEA được cho đi qua đĩa chiết pha rắn Oasis Solid Phase (Waters; Cat.Nr. 186000679) đã được hoạt hóa bằng MeOH và được cân bằng trong dH₂O (mỗi thứ 1ml). Sau khi rửa trong MeOH 10% và 30% (mỗi thứ 1 ml), A β -peptit được rửa giải trong 0,8 ml NH₄OH 2% trong MeOH 90%. Dung môi rửa giải được làm khô trong dòng N₂ và mẫu đã khô được hoàn nguyên trong 30 μ l dung dịch đệm thử nghiệm AlphaLISA. A β 40 được xác định bằng thử nghiệm AlphaLISA (Perkin Elmer). Trong nửa vi đĩa có 96 lỗ màu trắng (Perkin Elmer Cat.Nr. 6005561), 20 μ l mẫu đã hoàn nguyên được trộn với 5 μ l BAP-24 đã biotinyl hóa (đặc hiệu đối với đầu tận cùng C của A β 40 (Brockhaus, M.; Grunberg, J.; Rohrig, S.; Loetscher, H.; Wittenburg, N.; Baumeister, R.; Jacobsen, H.; Haass, C. Caspase-mediated cleavage is not required for the activity of presenilins in amyloidogenesis and NOTCH signaling. *Neuroreport* **1998**, 9, 1481-6), dung dịch gốc = 4,4 mg/ml, f.c, 5,5 μ g/ml) và 5 μ l 252Q6 hạt nhận (kháng thể 252Q6, Invitrogen AMB0062) đã được liên hợp trước với các hạt nhận AlphaLISA (Perkin Elmer Cat.Nr.6772002); dịch pha loãng cuối cùng 1:500). Hỗn hợp này được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ RT (nhiệt độ trong phòng) trong bóng tối. Sau đó, bổ sung 20 μ l

hạt nhận phủ Streptavin (Perkin Elmer Cat. Nr. 6760002, dịch pha loãng cuối cùng 1:125) và hỗn hợp cuối cùng này được ủ trong bóng tối trong 30 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng trước khi đo RFU bằng thiết bị đọc AlphaScreen Reader (Perkin Elmer Envision 2104).

Các thử nghiệm động học của cơ chất phát huỳnh quang, cathepsin D và cathepsin E

Nguyên tắc chung cho thử nghiệm

Các thử nghiệm huỳnh quang MR121 được mô tả dưới đây dựa trên thực tế là MR121 tạo thành phức chất ở trạng thái gốc không phát huỳnh quang với tryptophan. Trong dung dịch, sự tạo thành phức này xuất hiện khi nồng độ của tryptophan ở ngưỡng milimol. Cơ chế này có thể được dùng để thiết kế thử nghiệm hóa sinh chung cho các proteaza. Cơ chất là peptit được đánh dấu ở đầu tận N bằng tryptophan và ở đầu tận cùng C bằng hợp chất phát huỳnh quang MR121 (đối với cathepsin D, sử dụng peptit có 10 axit amin là WTSVLMAAPC-MR121; đối với cathepsin E, sử dụng MR121-CKLVFFAEDW). Khi không có mặt hoạt tính proteaza, các cơ chất giữ nguyên vẹn và mức phát huỳnh quang MR121 giảm xuống do nồng độ Trp cục bộ cao. Nếu các cơ chất được phân cắt bởi các enzym này, mức phát huỳnh quang MR121 được khôi phục.

Quy trình thử nghiệm

Các thử nghiệm động học của cơ chất phát huỳnh quang, cathepsin D và cathepsin E được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong các vi đĩa có 384 lỗ (màu đen với đáy phẳng, trong suốt, các đĩa bề mặt không liên kết từ Corning) với thể tích cuối là 51 µl. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong DMSO (15 nồng độ, bậc pha loãng 1/3) và 1 µl hợp chất đã pha loãng được trộn trong 10 phút với 40 µl cathepsin D (từ gan người, Calbiochem) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (100 mM natri axetat, 0,05% BSA, pH=5,5; nồng độ cuối: 200 nM) hoặc với 40 µl cathepsin E tái tổ hợp ở người (R&D Systems) được pha loãng trong đệm thử nghiệm (100 mM natri axetat, 0,05% BSA, pH=4,5; nồng độ cuối: 0,01 nM). Sau khi bổ sung 10 µl cơ chất cathepsin D WTSVLMAAPC-MR121 được pha loãng trong đệm thử nghiệm cathepsin D (nồng độ cuối: 300 nM) hoặc 10 µl cơ chất cathepsin E MR121-CKLVFFAEDW được pha loãng trong đệm thử nghiệm cathepsin E (nồng độ cuối: 300 nM), các đĩa được lắc mạnh trong 2 phút. Phản ứng enzym được diễn ra trong đĩa: thiết bị đọc nhìn (Perkin Elmer) (bước sóng kích thích: 630 nm; phát xạ: 695 nm) trong ít nhất 30 phút trong phép đo động học

phát hiện sự tăng phát huỳnh quang MR121 trong thời gian phản ứng. Tính toán độ dốc trong khoảng tuyến tính của đường động học và trị số IC_{50} của các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách sử dụng phương trình bốn thông số để làm khớp đường cong.

Thử nghiệm ức chế CYP

Mức độ ức chế các sắc tố tế bào P450 (các CYP) 2C9, 2D6 và 3A4 được đánh giá sử dụng các vi thể gan người và các phản ứng chuyển hóa cơ chất chọn lọc CYP. 50 μ l dung dịch ủ được tạo ra chứa (nồng độ cuối cùng) 0,2 mg/ml vi thể gan người đã gộp lại, 5 μ M cơ chất (diclofenac cho CYP2C9 [4'hydroxylaza], dextromethorphan cho CYP2D6 [O-demetylaza] hoặc midazolam cho CYP3A4 [1'hydroxylaza]), 0,25 μ L DMSO chứa chất ức chế thử nghiệm và hệ thống tái tạo NADPH. Nồng độ chất ức chế thử nghiệm là 50, 16,7, 5,6, 1,9, 0,6 và 0,2 μ M sẽ được đánh giá một lần. Các mẫu ủ được làm ấm trước đến nhiệt độ 37°C trong 10 phút trước khi bắt đầu bằng cách bổ sung hệ thống tái tạo NADPH. Các mẫu ủ được ngừng phản ứng sau 5 phút (20 phút đối với dextromethorphan) bằng cách bổ sung 50 μ l axetonitril lạnh chứa 20 ng/ml 4-OH-diclofenac-13C6, 20 ng/mL dextrorphan-D3 và 20 ng/mL 1-OH-midazolam-D4. Các mẫu ủ đã làm ngừng phản ứng được bảo quản ở nhiệt độ -20°C trong ít nhất 1 giờ trước khi ly tâm (200000m/giây², 20 phút). Lấy các dịch nổi ra và pha loãng theo tỷ lệ 1:1 bằng nước trước khi phân tích sử dụng hệ thống bơm mẫu RapidFire và thiết bị đo phổ khối API4000. Các diện tích đỉnh của cơ chất, sản phẩm chuyển hóa và chất chuẩn chuyển hóa được đánh dấu ổn định được xác định bằng cách sử dụng MS/MS. Các tỷ lệ diện tích đỉnh giữa sản phẩm chuyển hóa được tạo ra bởi phản ứng enzym và chất chuẩn nội được sử dụng trong các phép tính toán sau đó. Tỷ lệ phần trăm của hoạt tính của đối chứng (DMSO) được tính cho mỗi dịch ủ và trị số IC_{50} được ước tính bằng phép hồi quy không tuyến tính. Sulfaphenazol, quinidin hoặc ketoconazol được thử nghiệm lần lượt trong mỗi thử nghiệm ức chế CYP2C9, CYP2D6 hoặc CYP3A4, để đảm bảo mức độ nhạy và khả năng cho kết quả lặp lại của thử nghiệm. (Validated assays for human cytochrome P450 activities, R.L.Walsky and R.S.Obach, Drug Metabolism and Disposition 32: 647-660, 2004. and S.Fowler and H.Zhang, The AAPS Journal, Vol.10, No. 2, 410-424, 2008).

Các kết quả

Ví dụ	P-gp ¹⁾ ở người	GSH ²⁾ ở người	hERG ³⁾	Hiệu quả <i>in vivo</i> 4)	Cathepsin E IC ₅₀ [μM]	Cathepsin D IC ₅₀ [μM]	CYP IC ₅₀ [μM]		
							3A4	2D6	2C9
1	1,90	NF	75	95	>200	>200	>50	28	>50
2	1,82	NF	84	93	>200	>200	>50	3,9	>50
3	1,61	NF	39	88	>200	>200	>50	>50	>50
11	2,30	NF	26	87	>200	>200	>50	1,6	>50
22	2,63	NF	-	83	>200	178,69	>50	13,0	33,0
35	1,50	NF	26	74	>200	>200	>50	5,2	33
36	0,71	NF	7	88	>200	>200	>50	16,0	>50
46	1,23	NF	8	61	>200	>200	>50	24,0	>50

Bảng 2: Các số liệu sinh học của các ví dụ được chọn

1) Tỷ lệ dòng ra

2) NF = in vitro không có việc hình thành sản phẩm cộng so với đối chứng

3) Sự ức chế @ 10 μM

4) Tỷ lệ phần trăm của đối chứng @ 10 mg/kg dùng qua đường miệng

Dược phẩm

Các hợp chất có công thức I và muối được dùng có thể được dùng làm chất điều trị bệnh, chẳng hạn ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng hoặc mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được thực hiện qua trực tràng, chẳng hạn ở dạng thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn ở dạng các dung dịch tiêm.

Các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có thể được sản xuất cùng với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, trở về mặt dược lý để tạo ra dược phẩm. Lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và các chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất mang dùng cho các viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các polyol bán rắn và lỏng và các chất tương tự. Tuy nhiên, phụ thuộc vào bản chất của hoạt chất, thường không cần chất mang trong trường hợp của các viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô, ví dụ, nước, các polyol, glyxerol, dầu thực vật và chất tương tự. Các chất mang thích hợp cho thuốc đạn, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, các polyol bán rắn hoặc lỏng và các chất tương tự.

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa các chất phụ trợ được dụng như các chất bảo quản, các chất làm tan, các chất làm ổn định, chất làm ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo hương, các muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, các chất che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Sáng chế còn đề xuất các thuốc chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng và chất mang không có tác dụng điều trị, quy trình để sản xuất chúng, quy trình này bao gồm kết hợp một hoặc nhiều hợp chất có công thức I và/hoặc các muối được dụng của chúng và, nếu muốn, với một hoặc nhiều chất có giá trị trị liệu thành dạng dùng y lý Galien cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng điều trị.

Liều lượng có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và tất nhiên, cần được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng trong từng trường hợp cụ thể. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng của hợp chất có công thức chung I hoặc lượng tương ứng của muối được dụng của chúng cho người lớn có thể thay đổi từ 0,01 mg đến 1000 mg trong một ngày. Liều lượng hằng ngày có thể được dùng dưới dạng một liều duy nhất hoặc các liều nhỏ và, ngoài ra, giới hạn trên cũng có thể vượt quá khi điều này được thấy là cần thiết.

Các ví dụ sau minh họa sáng chế nhưng không làm giới hạn sáng chế, mà chỉ minh họa sáng chế. Các dược phẩm thường chứa hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 1-500mg, cụ thể là 1-100 mg. Các ví dụ về các chế phẩm theo sáng chế là:

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ A

Viên nén có thành phần dưới đây được sản xuất theo cách thông thường:

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa DTG khan	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie stearat	1	1	1	1
Tổng	167	167	167	831

Bảng 3: Thành phần có thể có của viên nén

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Làm khô các hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Đưa các hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung thành phần 5 và trộn trong ba phút; ép trên thiết bị ép thích hợp.

Ví dụ B-1

Các viên nang chứa các thành phần sau được sản xuất

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa khan	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70

Bột talc	10	15	10	25
Magie stearat	1	2	2	5
Tổng	200	200	300	600

Bảng 4: Thành phần có thể có của viên nang

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Bổ sung các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô đầu tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp này được đưa trở lại thiết bị trộn; bổ sung bột talc vào đó và trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp vào viên nang thích hợp bằng máy, chẳng hạn như viên nang gelatin cứng.

Ví dụ B-2

Các viên nang gelatin mềm chứa các thành phần dưới đây được sản xuất

Thành phần	mg/viên nang
Hợp chất có công thức I	5
Sáp màu vàng	8
Dầu đậu tương được hydro hóa	8
Dầu thực vật được hydro hóa một phần	34
Dầu đậu tương	110
Tổng cộng	165

Bảng 5: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Thành phần	mg/viên nang
Gelatin	75
Glyxerol 85%	32
Karion 83	8 (chất khô)
Titan dioxit	0,4
Oxit sắt màu vàng	1,1
Tổng cộng	116,5

Bảng 6: Thành phần có thể có của viên nang gelatin mềm

Quy trình sản xuất

Hòa tan hợp chất có công thức I trong điều kiện ấm làm nóng chảy các thành phần khác và nạp hỗn hợp thu được vào các viên nang gelatin mềm có kích cỡ thích hợp. Các viên nang gelatin mềm sau khi nạp được xử lý theo quy trình thông thường.

Ví dụ C

Viên thuốc đạn chứa các thành phần sau được sản xuất

Thành phần	mg/thuốc đạn.
Hợp chất có công thức I	15
Khối lượng thuốc đạn	1285
Tổng cộng	1300

Bảng 6: Các thành phần có thể có của thuốc đạn

Quy trình sản xuất

Khối dùng để sản xuất thuốc đạn được làm nóng chảy trong bình thủy tinh hoặc thép, trộn kỹ và làm nguội xuống 45°C. Ngay sau đó, hợp chất có công thức I dạng bột mịn được bổ sung vào đó và khuấy cho đến khi nó được phân tán hoàn toàn. Rót hỗn hợp này

vào trong khuôn thuốc đạn có kích cỡ thích hợp, để nguội; viên thuốc đạn này sau đó được tháo ra khỏi khuôn và được đóng gói riêng trong giấy sáp hoặc lá kim loại.

Ví dụ D

Dung dịch tiêm chứa thành phần sau được sản xuất

Thành phần	mg/dung dịch tiêm
Hợp chất có công thức I	3
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	bổ sung vừa đủ đến pH 5,0
nước cho dung dịch tiêm	Bổ sung 1,0 ml

Bảng 7: Các thành phần có thể có của dung dịch thuốc tiêm

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Điều chỉnh thể tích đến 1,0 ml bằng cách bổ sung nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào trong các lọ nhỏ bằng cách sử dụng lượng dư thích hợp và được làm vô trùng.

Ví dụ E

Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần sau được sản xuất

Thành phần	mg/gói
Hợp chất có công thức I	50
Lactosa, bột mịn	1015
Xenluloza vi tinh thể (AVICEL PH 102)	1400
Natri carboxymetyl xenluloza	14
Polyvinylpyrrolidon K 30	10

Magie stearat	10
Chất phụ gia tạo hương	1
Tổng cộng	2500

Bảng 8: Thuốc dạng gói có thể chứa các thành phần được sản xuất

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được trộn với lactoza, xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza và được tạo hạt với hỗn hợp của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này được trộn với magie stearat và chất phụ gia tạo hương và được nạp vào các gói.

Phân thử nghiệm

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để minh họa sáng chế. Các ví dụ này không được xem là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ để minh họa sáng chế.

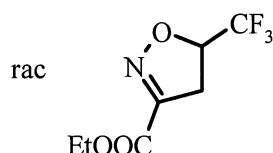
Các chữ viết tắt:

AcOEt, etyl axetat; DCM, diclometan; DIBAH, diisobutyl nhôm hydrua; EtOH, etanol; i-PrOH, 2-propanol; MeOH, metanol; r.t., nhiệt độ trong phòng; TBME, *tert*-butylmetylete; TEA, trietylamin; THF, tetrahydrofuran; T₃P[®] (2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit)

Tổng quan:

MS: Phổ khối (MS) được đo hoặc bằng phương pháp phun ion dương hoặc âm (ISP hoặc ISN) trên thiết bị Perkin-Elmer SCIEX API 300 hoặc bằng phương pháp va chạm electron (EI. 70 eV) trên phổ quang kế Finnigan MAT SSQ 7000.

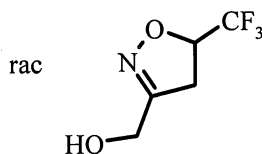
Tổng hợp hợp chất este trung gian có công thức II



Bổ sung dung dịch chứa (Z)-etyl 2-clo-2-(hydroxyimino)axetat (2,81 g, 18,0 mmol) trong AcOEt (6 ml) vào huyền phù chứa 3,3,3-trifloprop-1-en (khoảng 4,3 g, 45

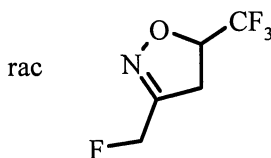
mmol) trong AcOEt (30 ml) và natri bicacbonat (6,3 g, 75,0 mmol) ở nhiệt độ -78°C , huyền phù này được để ấm đến nhiệt độ 22°C và khuấy liên tục trong 60 giờ. Lọc huyền phù này, phần dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel sử dụng heptan/AcOEt (10:1) tạo ra etyl 5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxylat (3,2 g) dưới dạng dầu không màu. MS: $m/z = 211$ $[\text{M}]^{+}$.

Tổng hợp rượu trung gian có công thức III



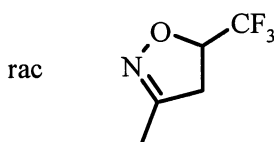
Bổ sung từ từ natri bohýdrua (197 mg, 5,21 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxylat (1,0 g, 4,74 mmol) trong EtOH (10 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Huyền phù này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bán bão hòa, khuấy liên tục trong 10 phút, chiết hỗn hợp này bằng dietylete, làm khan và làm bay hơi lớp chất hữu cơ ($70\text{ mbar}/40^{\circ}\text{C}$) tạo ra (5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)metanol thô (803 mg) dưới dạng dầu không màu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: $m/z = 169$ $[\text{M}]^{+}$.

Tổng hợp hợp chất trung gian flo-dihydroisoxazol có công thức IV



Bổ sung morpholino lưu huỳnh triflorua (7,98 g, 45,5 mmol) vào dung dịch chứa (5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)metanol thô (7,0 g, 41,4 mmol) trong diclometan (140 ml) ở nhiệt độ -78°C và khuấy liên tục ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút, ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ 22°C trong 30 phút. Xử lý dung dịch này bằng dung dịch nước NaHCO_3 lạnh, làm khô, làm bay hơi lớp chất hữu cơ ($70\text{ mbar}/40^{\circ}\text{C}$) và phần cặn được chưng cất từ bình chứa này đến bình chứa kia ở nhiệt độ $100^{\circ}\text{C}/0,8\text{ mbar}$ tạo ra 3-(flometyl)-5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol (2,54 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS: $m/z = 171$ $[\text{M}]^{+}$.

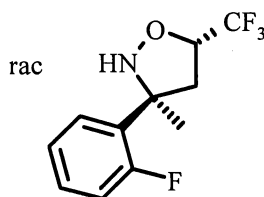
Tổng hợp hợp chất trung gian dihydroisoxazol có công thức IV



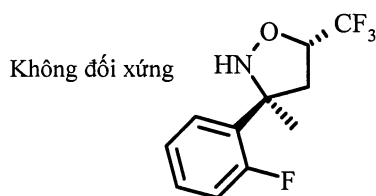
Bổ sung lần lượt nitroetan (5,74 g, 76,5 mmol), TEA (76 mg, 0,75 mmol) và phenyl isoxyanat (18,2 g, 153 mmol) vào dung dịch chứa 3,3,3-trifloprop-1-en (khoảng 18 g) trong diethyl ete (120 ml) ở nhiệt độ -78°C , làm ấm dung dịch này đến 22°C và khuấy liên tục trong 60 giờ. Lọc huyền phù này và phần dịch lọc được chưng cất từ bình chứa này đến bình chứa khác ở nhiệt độ $75^{\circ}\text{C}/1,0$ mbar tạo ra 3-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol (4,69 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS: $m/z = 153$ $[\text{M}]^{+}$.

Quy trình chung A: Tổng hợp hợp chất trung gian isoxazolidin có công thức VI và VII

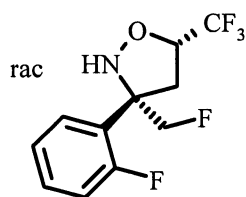
Bổ sung n-BuLi (1,6 M trong hexan, 4,9 ml) vào dung dịch được khuấy chứa arylbromua có công thức V (8,26 mmol) trong THF (5 ml) và toluen (15 ml) ở nhiệt độ -78°C trong hơn 10 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Bổ sung $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7,9 mmol) vào dung dịch chứa dihydroisoxazol IV (3,9 mmol) trong toluen (35 ml) ở nhiệt độ -78°C sau đó bổ sung chất phản ứng phenyllithi điều chế được ở trên sử dụng ống thông được cách nhiệt trong hơn 10 phút, duy trì ở nhiệt độ dưới -70°C . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, làm ngừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô, làm bay hơi và phần cặn được sắc ký trên trên silicagel sử dụng hỗn hợp bao gồm xyclohexan và AcOEt tạo ra isoxazolidin tinh khiết có công thức VI.



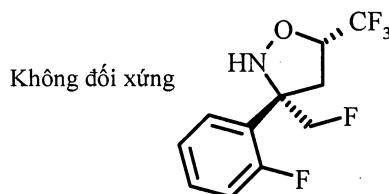
Chất trung gian VI-1: Bắt đầu từ hợp chất 3-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydroisoxazol, thu được sản phẩm (3S,5S)-rel-3-(2-flo-phenyl)-3-metyl-5-triflometyl-isoxazolidin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS: $m/z = 250,4$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.



Chất trung gian VII-1: (3S,5S)-rel-3-(2-fluorophenyl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin được phân giải trên cột HPLC không đối xứng (Chiralpack AD) sử dụng n-heptan/EtOH (95:5) tạo ra (3S,5S)-3-(2-fluorophenyl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải chậm hơn với độ quay quang dương và (3R,5R)-3-(2-fluorophenyl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn với độ quay quang âm.



Chất trung gian VI-2: Bắt đầu từ 3-(flumetyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol, thu được sản phẩm (3S,5S)-rel-3-(flumetyl)-3-(2-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS: $m/z = 268,4$ $[M+H]^+$.

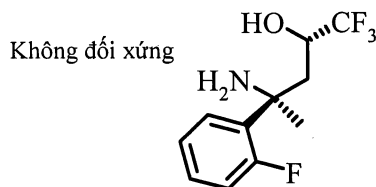


Chất trung gian VII-2: (3S,5S)-rel-3-(flumetyl)-3-(2-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin được phân giải trên cột không đối xứng (Reprosil NR) sử dụng n-heptan/i-PrOH (98:2) tạo ra hợp chất (3S,5S)-3-flumetyl-3-(2-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin mong muốn dưới dạng chất đồng phân mong muốn rửa giải chậm hơn với quay quang học dương và (3R,5R)-3-Flumetyl-3-(2-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)isoxazolidin dưới dạng chất đồng phân đối ảnh rửa giải nhanh hơn với độ quay quang âm.

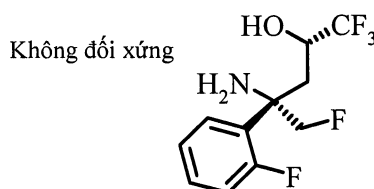
Quy trình chung B: Tổng hợp rượu amino trung gian có công thức VIII

Bổ sung Pd/C (10%, 288 mg) và amoni format (3,2 g) vào dung dịch chứa isoxazolidin VII (6,4 mmol) trong EtOH (40 ml) và khuấy liên tục hỗn hợp ở nhiệt độ

22°C trong 5 giờ. Lọc huyền phù này, phần dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được phân bố vào giữa AcOEt và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi tạo ra rượu amino thô có công thức VIII, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.



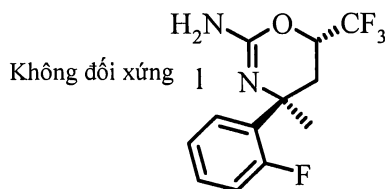
Chất trung gian VIII-1: Bắt đầu từ hợp chất (3S,5S)-3-(2-flo-phenyl)-3-metyl-5-triflometyl-isoxazolidin, thu được sản phẩm (2S,4S)-4-amino-1,1,1-triflo-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 252,2$ $[M+H]^+$.



Chất trung gian VIII-2: Bắt đầu từ hợp chất (3S,5S)-3-Flometyl-3-(2-flo-phenyl)-5-triflometyl-isoxazolidin, thu được sản phẩm (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5-tetraflo-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 270,4$ $[M+H]^+$.

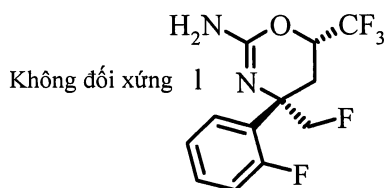
Quy trình chung C: Tổng hợp hợp chất trung gian oxazin có công thức IX

Bổ sung dung dịch chứa xyanogen bromua (5M trong CH₃CN, 11 mmol) vào dung dịch chứa rượu amino có công thức VIII (7,3 mmol) trong EtOH (38 ml) và khuấy hỗn hợp này trong ống kín ở nhiệt độ 85°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được phân bố vào giữa AcOEt và dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa, làm khô, làm bay hơi lớp chất hữu cơ và tinh chế phần cặn bằng sắc ký (Si-NH₂) sử dụng hỗn hợp heptan/AcOEt 5:1 đến 0:1), tạo ra oxazin tinh khiết có công thức IX.



Chất trung gian IX-1: Bắt đầu từ hợp chất (2S,4S)-4-amino-1,1,1-triflo-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(2-flophenyl)-4-metyl-6-

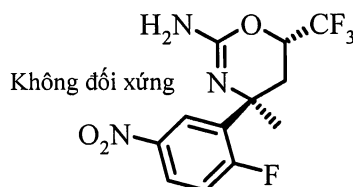
(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng dầu không màu. MS: $m/z = 277,1 [M+H]^+$.



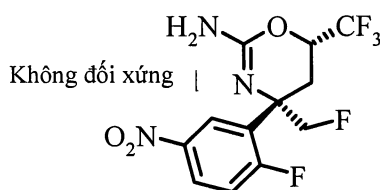
Chất trung gian IX-2: Bắt đầu từ hợp chất (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5-tetraflo-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(flometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng dầu không màu. MS: $m/z = 295,4 [M+H]^+$.

Quy trình chung D: Tổng hợp hợp chất trung gian nitro-oxazin có công thức có công thức X

Bổ sung từng phần oxazin có công thức IX (3,0 mmol) vào axit sulfuric đặc (13 ml) ở nhiệt độ 22°C, dung dịch thu được được làm lạnh xuống 0°C và xử lý bằng khối HNO₃ màu đỏ (0,19 ml) trong hơn 20 phút và khuấy liên tục ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào đá nghiền (60 g), điều chỉnh độ pH đến 10 sử dụng NaOH, chiết lớp chứa nước bằng AcOEt, làm khô, làm bay hơi lớp chất hữu cơ và phần cặn được sắc ký trên trên silicagel sử dụng hỗn hợp heptan/AcOEt 3:1 tạo ra nitro-oxazin tinh khiết có công thức X.



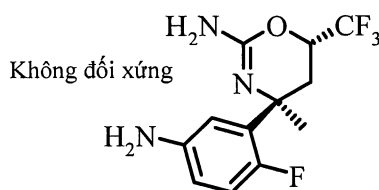
Chất trung gian X-1: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: $m/z = 322,5 [M+H]^+$.



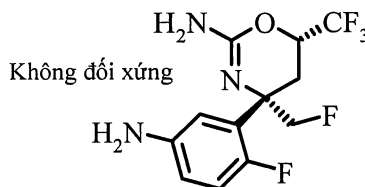
Chất trung gian X-2: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(flometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng bột không màu. MS: $m/z = 340,4 [M+H]^+$.

Quy trình chung E: Tổng hợp hợp chất trung gian anilin có công thức XI

Huyền phù chứa nitro-oxazin có công thức X (2,6 mmol) trong EtOH (40 ml) và TEA (0,2 ml) được xử lý với Pd/C (10%, 80 mg) và hỗn hợp này được hydro hóa ở áp suất môi trường và 22°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này, phần dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn chứa anilin thô có công thức XI được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

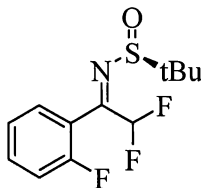


Chất trung gian XI-1: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng bột không màu. MS: $m/z = 292,5 [M+H]^+$.



Chất trung gian XI-2: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 310,4 [M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian sulfinyl imin có công thức XIV-1

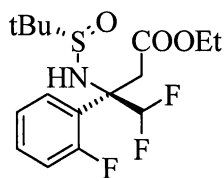


Trong môi trường trơ, dung dịch màu vàng nhạt chứa 2,2-diflo-1-(2-flophenyl)etanon (8,0 g, 45,9 mmol) trong THF (280 ml) được xử lý ở nhiệt độ môi trường bằng (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (5,68 g, 45,9 mmol) tiếp theo là titan(IV)etoxit (21,0 g, 19,3 ml, 91,9 mmol). Gia nhiệt dung dịch màu vàng nhạt đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước muối bão hòa, pha loãng bằng AcOEt (100 ml) và khuấy mạnh trong 1 giờ. Sau khi lọc qua lớp Dicalite® và rửa bằng AcOEt, tách lấy lớp nước và chiết bằng AcOEt (2 x 150 ml). Làm khô các lớp hữu cơ bằng MgSO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan/AcOEt 10:1) tạo ra (S,Z)-N-(2,2-diflo-1-(2-flophenyl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (8,27 g, hiệu suất 64,9%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: $m/z = 278,0$ $[M+H]^+$.

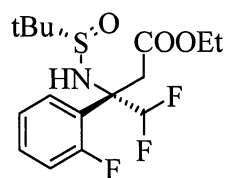
2,2-diflo-1-(2-flo-phenyl)-etanon thu được như sau:

Trong bình khô, huyền phù chứa magie (1,26 g, 52,0 mmol) trong THF (100 ml) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường trơ với clo-trimetyl silan (11,3 g, 13,3 ml, 104 mmol). Huyền phù này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từng giọt 2,2,2-triflo-1-(2-flophenyl)etanon (4,99 g, 26 mmol) trong 4 phút trong khi nhiệt độ bên trong tăng lên đến 13°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, nhiệt độ bên trong đạt đến 20°C. Sau đó, huyền phù được làm lạnh xuống 0°C và khuấy trong 1 giờ. Để xử lý, để dung dịch màu vàng này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, gạn chất và bổ sung từng giọt axit clohydric (37%; 20,5 g, 17,1 ml, 208 mmol) trong vòng 3 phút trong khi làm lạnh bằng bể đá. Khuấy dung dịch đục ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước muối (200 ml), và tách lấy lớp nước và chiết hai lần bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch bão hòa NaHCO₃ và nước muối, sau đó làm khô và làm bay hơi tạo ra hợp chất 2,2-diflo-1-(2-flophenyl)etanon (4,292 g, hiệu suất 94,8%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng. MS: $m/z = 174$ $[M]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian sulfinamit este có công thức XV-1 và XV-2



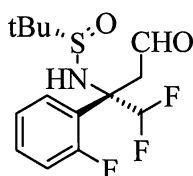
XV-1



XV-2

Trong bình khô, trong môi trường trơ, trộn đồng(I) clorua (2,74 g, 27,7 mmol) và bột kẽm đã hoạt hóa (14,5 g, 221 mmol) và gia nhiệt đến 130°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung THF khan (80 ml) và trong khi khuấy, thể phân tán này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 30 phút. Tháo bỏ nguồn gia nhiệt bên ngoài và bổ sung từng giọt dung dịch chứa ethyl 2-bromoaxetat (11,5 g, 7,65 ml, 69,1 mmol) trong THF khan (40 ml) theo cách sao cho nhiệt độ được duy trì ở 55°C. Sau khi việc bổ sung được hoàn thành, khuấy liên tục ở nhiệt độ 55°C trong 30 phút. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp này xuống 5°C và bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất (S,Z)-N-(2,2-difluo-1-(2-flophenyl)etylidene)-2-metylpropan-2-sulfinamit (7,67 g, 27,7 mmol) trong THF khan (40 ml) trong 10 phút trong khi giữ nhiệt độ dưới 5°C. Để hoàn thành phản ứng, khuấy liên tục phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Để xử lý, lọc hỗn hợp phản ứng qua lớp Dicalite® mà được rửa bằng TBME. Phần dịch lọc được chiết bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, làm khô lớp chất hữu cơ bằng MgSO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng hai sắc ký silicagel liên tiếp (dung môi rửa giải: heptan/AcOEt 4:1, sau đó 3:1 đối với hỗn hợp của các chất đồng phân) tạo ra (R)-ethyl 3-((S)-1,1-dimethylethylsulfinamido)-4,4-difluo-3-(2-flophenyl)butanoat (XV-1) (dầu màu vàng, 5,17 g, hiệu suất 51,2%) dưới dạng chất đồng phân rửa giải đầu tiên và hợp chất (S)-ethyl 3-((S)-1,1-dimethylethylsulfinamido)-4,4-difluo-3-(2-flophenyl)butanoat (XV-2) (chất rắn màu cam, 2,59 g, hiệu suất 25,7%) dưới dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai.

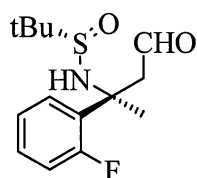
Tổng hợp các aldehyt trung gian có công thức XVI



XVI-1

Chất trung gian XVI-1: Trong bình khô, trong môi trường trơ, dung dịch màu vàng nhạt chứa (S)-ethyl 3-((S)-1,1-dimethylethylsulfinamido)-4,4-difluo-3-(2-flophenyl)butanoat

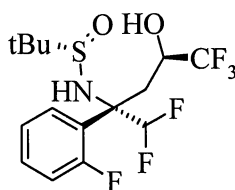
(XV-2) (2,59 g, 7,09 mmol) trong DCM (75 ml) được xử lý bằng từng giọt DIBALH (1 M trong toluen; 10,6 ml, 10,6 mmol) trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới -72°C . Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Để xử lý, hỗn hợp này được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 ml), để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Lọc huyền phù đặc qua lớp Dicalite® mà được rửa hai lần bằng DCM. Phần dịch lọc được xử lý bằng dung dịch bán bão hòa của NH_4Cl và chiết ba lần bằng DCM. Làm khô lớp chất hữu cơ được thu gom bằng MgSO_4 và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan/AcOEt; gradien: 30–50% AcOEt) tạo ra hợp chất (S)-N-((S)-1,1-diflo-2-(2-flophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (XVI-1) (704 mg, hiệu suất 31%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt và este ban đầu có công thức XV-2 (1,28 g, hiệu suất 49%) dưới dạng dầu không màu. MS: $m/z = 322,4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



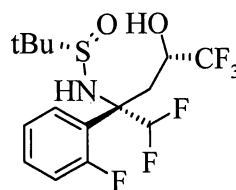
XVI-2

Chất trung gian XVI-2: Bắt đầu từ hợp chất (S)-etyl 3-((R)-1,1-dimetyletsulfinamido)-3-(2-flophenyl)butanoat [H.Hilpert et al. US20120225858 (2012)] và theo quy trình để tổng hợp chất trung gian XVI-1, thu được sản phẩm (R)-N-((S)-2-(2-flophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (XVI-2) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (hiệu suất 46,5%). MS: $m/z = 286,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Tổng hợp rượu trung gian có công thức XVII và XVII



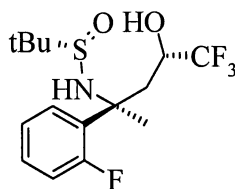
XVII-1



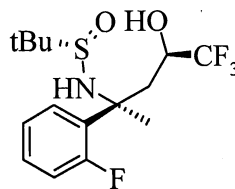
XVII-2

Chất trung gian XVII-1 và XVII-2: Trong bình khô, trong môi trường trơ, dung dịch chứa (S)-N-((S)-1,1-diflo-2-(2-flophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (XVI-1) (1,45 g, 4,51 mmol) trong THF (30 ml) được xử lý ở nhiệt độ 0°C bằng (triflometyl)trimetylsilan (1,28 g, 1,33 ml, 9,02 mmol) và từng giọt với TBAF (1 M

trong THF, làm khan trên rây phân tử 4 Å; 0,451 ml, 0,451 mmol). Việc bổ sung có tỏa nhiệt nhẹ được hoàn thành trong 3 phút, sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ, sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Để xử lý, dừng phản ứng trong hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết ba lần bằng AcOEt. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄ và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan/AcOEt; gradien: 0–90% AcOEt) tạo ra (S)-2-metyl-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-pentaflu-2-(2-flophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-1) (dầu màu vàng, 377 mg là hỗn hợp khoảng 7:3 với dẫn xuất O-trimetylsilyl của nó) dưới dạng epime rửa giải nhanh hơn, hợp chất (S)-2-metyl-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-pentaflu-2-(2-flophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-2) (chất rắn màu vàng, 209 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng epime rửa giải thứ hai [MS: m/z = 392,5 (M+H)⁺], và aldehyt ban đầu (dầu màu vàng, được kết tinh khi để yên, 627 mg, hiệu suất 36%).



XVII-3



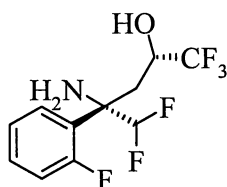
XVII-4

Chất trung gian XVII-3 và XVII-4: Bắt đầu từ hợp chất (R)-N-((S)-2-(2-flophenyl)-4-oxobutan-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (XVI-2) và theo quy trình để tổng hợp chất trung gian XVII-1 và XVII-2, thu được các sản phẩm (R)-2-metyl-N-((2S,4S)-5,5,5-triflo-2-(2-flophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-3) và (R)-2-metyl-N-((2S,4R)-5,5,5-triflo-2-(2-flophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-4).

XVII-3: epime rửa giải đầu tiên dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 24,3%). MS: m/z = 354,6 (M-H)⁻.

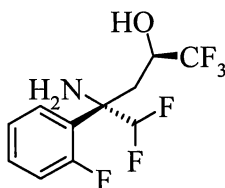
XVII-4: epime rửa giải thứ hai dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (hiệu suất 8,5%). MS: m/z = 356,5 (M+H)⁺.

Tổng hợp rượu amino trung gian có công thức XVIII



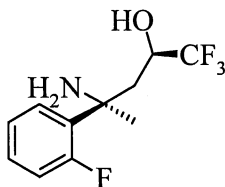
XVIII-1

Chất trung gian XVIII-1: Trong môi trường trơ, dung dịch chứa (S)-2-metyl-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-pentafluoro-2-(2-fluorophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-2) (261 mg, 0,667 mmol) và axit clohydric (4 M trong dioxan, 0,667 ml, 2,67 mmol) trong MeOH (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C. Sau 4 giờ, loại bỏ dung môi ở áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 bán bão hòa và chiết ba lần bằng AcOEt. Làm khô lớp chất hữu cơ thu gom được bằng MgSO_4 và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel (dung môi rửa giải: heptan/AcOEt 10:1) tạo ra (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluoro-4-(2-fluorophenyl)pentan-2-ol (XVIII-1) (168 mg, 87,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: $m/z = 288,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



XVIII-2

Chất trung gian XVIII-2: Bắt đầu từ hỗn hợp của (S)-2-metyl-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-pentafluoro-2-(2-fluorophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-1) và dẫn xuất O-trimethylsilyl của nó và theo quy trình để tổng hợp chất trung gian XVIII-1, thu được sản phẩm (2R,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluoro-4-(2-fluorophenyl)pentan-2-ol (XVIII-2) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 95%). MS: $m/z = 288,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



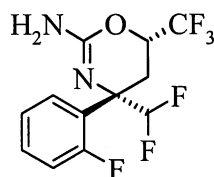
XVIII-3

Chất trung gian XVIII-3: Bắt đầu từ (R)-2-metyl-N-((2S,4R)-5,5,5-trifluoro-2-(2-fluorophenyl)-4-hydroxypentan-2-yl)propan-2-sulfinamit (XVII-4) và tuân theo quy trình để tổng hợp chất trung gian XVIII-1, thu được sản phẩm (2R,4S)-4-amino-1,1,1-trifluoro-4-(2-

flophenyl)pentan-2-ol (XVIII-3) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 67,3%).

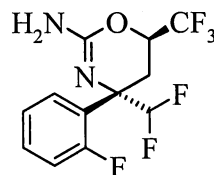
MS: $m/z = 252,5$ ($M+H$)⁺.

Tổng hợp oxazin trung gian có công thức XIX



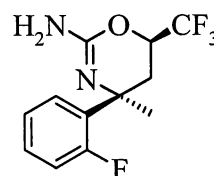
XIX-1

Chất trung gian XIX-1: Bắt đầu từ hợp chất (2S,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluoro-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol (XVIII-1) và tuân theo quy trình chung C, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(diflometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-1) dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 46,2%). MS: $m/z = 313,4$ [$M+H$]⁺.



XIX-2

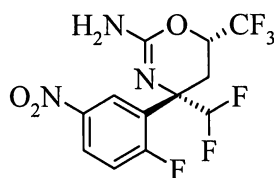
Chất trung gian XIX-2: Bắt đầu từ hợp chất (2R,4S)-4-amino-1,1,1,5,5-pentafluoro-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol (XVIII-2) và theo quy trình chung C, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(diflometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-2) dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 80,2%; độ tinh khiết khoảng 60%). MS: $m/z = 313,4$ [$M+H$]⁺.



XIX-3

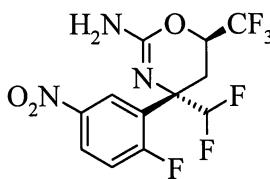
Chất trung gian XIX-3: Bắt đầu từ hợp chất (2R,4S)-4-amino-1,1,1-triflo-4-(2-flophenyl)pentan-2-ol (XVIII-3) và tuân theo quy trình chung C, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-3) dưới dạng dầu màu nâu nhạt (hiệu suất 60,6%). MS: $m/z = 277,5$ [$M+H$]⁺.

Tổng hợp hợp chất trung gian nitro-oxazin có công thức XX



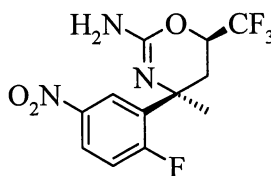
XX-1

Chất trung gian XX-1: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(diflometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-1) và theo quy trình chung D, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(diflometyl)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-1) dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 73,2%). MS: $m/z = 358,4 [M+H]^+$.



XX-2

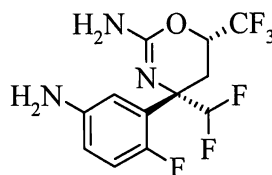
Chất trung gian XX-2: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6R)-4-(diflometyl)-4-(2-flophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-2) và theo quy trình chung D, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(diflometyl)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-2) dưới dạng bột không màu (hiệu suất 45,7%). MS: $m/z = 358,5 [M+H]^+$.



XX-3

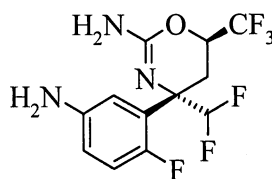
Chất trung gian XX-3: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6R)-4-(2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XIX-3) và theo quy trình chung D, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-3) dưới dạng dầu nhớt, màu vàng nhạt (hiệu suất 54%). MS: $m/z = 322,4[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian anilin có công thức XXI



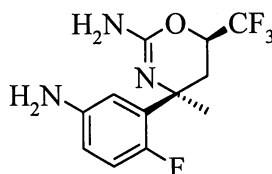
XXI-1

Chất trung gian XXI-1: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6S)-4-(diflometyl)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-1) và theo quy trình chung E, thu được sản phẩm (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-1) dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất định lượng). MS: $m/z = 328,4 [M+H]^+$.



XXI-2

Chất trung gian XXI-2: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6R)-4-(diflometyl)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-2) và theo quy trình chung E, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-2) dưới dạng bột màu xám nhạt (hiệu suất 95,4%). MS: $m/z = 328,5 [M+H]^+$.



XXI-3

Chất trung gian XXI-3: Bắt đầu từ hợp chất (4S,6R)-4-(2-flo-5-nitrophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XX-3) và theo quy trình chung E, thu được sản phẩm (4S,6R)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-3) dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 95,1%). MS: $m/z = 292,4 [M+H]^+$.

Quy trình chung F để tổng hợp hợp chất có công thức I trong các ví dụ cuối cùng

Bổ sung 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl-morpholinclorua (0,19 mmol)

vào dung dịch chứa axit có công thức XII (0,16 mmol) trong MeOH (1 ml) ở nhiệt độ 22°C và khuấy liên tục ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung dung dịch chứa anilin có công thức XI (0,15 mmol) trong MeOH (2 ml) vào hỗn hợp này và khuấy liên tục ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được phân bố vào giữa dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa và etyl axetat. Làm khô, làm bay hơi lớp chất hữu cơ và tinh chế phần cặn bằng sắc ký (Si-NH₂) sử dụng hỗn hợp heptan/etyl axetat 1:1) tạo ra các hợp chất cuối cùng của ví dụ I.

Quy trình chung G để tổng hợp các hợp chất có công thức I trong ví dụ cuối cùng

Trong môi trường trơ, dung dịch/huyền phù chứa axit carboxylic (1,7 mmol) và anilin trung gian có công thức XXI (1,62 mmol) trong AcOEt (6,7 ml) được xử lý bằng từng giọt T₃P[®] (50% trong AcOEt) (2,4 mmol, 1,43 ml) trong khi giữ nhiệt độ ở 25°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy phản ứng ở nhiệt độ 25°C trong 20 giờ. Để xử lý, làm dừng phản ứng trong hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 ml), các lớp được tách riêng và pha nước được chiết bằng AcOEt (7 ml). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi, còn lại sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel sử dụng hỗn hợp của DCM/MeOH hoặc heptan/AcOEt hoặc bằng HPLC điều chế tạo ra các amit tinh khiết.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình chung F hoặc G và, tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng và tinh chế, chúng được tách riêng hoặc dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối. Các ví dụ 1-7 được điều chế bằng Quy trình chung F.

Ví dụ 1

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-xyano-pyridin-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: m/z = 422,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 2

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-clo-pyridin-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 431,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-xyano-pyridin-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 440,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-clo-pyridin-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 449,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-metoxi-pyrazin-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 428,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-(2,2-diflo-etoxy)-pyrazin-2-carboxylic (được điều chế như được mô tả trong Suzuki Y. *et al.*, WO 2009/091 016) tạo

ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 428,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 7

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin với axit 5-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyrazin-2-carboxylic (được điều chế như được mô tả trong Suzuki Y. *et al.*, WO 2009/091 016) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 496,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 8

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6R)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-3) với axit 5-xyano-pyridin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS: $m/z = 422,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 9

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6R)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-3) với axit 5-clo-pyridin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. MS: $m/z = 431,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 10

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-clopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với 3,axit 5-clo-pyridin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 465,4 [M+H]^+$, $467,4 [M+2+H]^+$, $469,4 [M+4+H]^+$.

Ví dụ 11

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(flometoxy)picolinic [CAS 1174321-03-9; J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 445,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 12

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyano-3-metylpicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-xyano-3-metylpicolinic [S.Badiger et al. WO2011009943 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 436,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 13

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-clo-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 3-clo-5-xyanopicolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 456,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-metoxy-picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 427,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 15

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(diflometoxy)picolinic [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 463,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 16

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(triflometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(triflometoxy)picolinic [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 481,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 17

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(diflometyl)picolinic [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 447,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 18

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic [D.Banner et al. WO2010128058 (2010)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 495,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 19

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometyl)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(flometyl)pyrazin-2-carboxylic [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 430,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxylic [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 448,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 21

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-metylpyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 412,5$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxylic [G.Csjernyik et al. WO2012087237 (2012)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $m/z =$

466,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 23

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxylic [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: m/z = 446,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 24

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxylic [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: m/z = 446,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 25

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-2-(flometyl)oxazol-4-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 2-(flometyl)oxazol-4-carboxylic [D.Banner et al. WO2011069934 (2011)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: m/z = 419,5 [M+H]⁺.

Ví dụ 26

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-1) với axit 4-clo-1-(diflometyl)-1H-

pyrazol-3-carboxylic [D.Banner et al. WO2011069934 (2011)] theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: $m/z = 470,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyano-3-metylpicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-xyano-3-metylpicolinic [S.Badiger et al. WO2011009943 (2011)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-clo-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 3-clo-5-xyanopicolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: $m/z = 474,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-diclopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 3,5-diclopicolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 483,3$ $[M+H]^+$, $485,3$ $[M+2+H]^+$, $487,2$ $[M+4+H]^+$.

Ví dụ 30

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-metoxypicolinic theo

quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 445,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 31

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(diflometoxy)picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 481,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 32

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(triflometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(triflometoxy)picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 499,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 33

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(diflometyl)picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 465,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 34

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng

chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 513,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 35

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)picolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(flometoxy)picolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $m/z = 463,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 36

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-metoxypyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 446,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 37

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometyl)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(flometyl)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $m/z = 448,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 38

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $m/z = 484,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 39

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 482,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 40

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxylic [Y.Suzuki et al. WO2009091016 (2009)] theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 496,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 41

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 514,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 42

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-metylpyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 430,6 [M+H]^+$.

Ví dụ 43

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. MS: $m/z = 464,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 44

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-metylpyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 3-metylpyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: $m/z = 430,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 45

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxylic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 466,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 46

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 488,5 [M+H]^+$.

Ví dụ 47

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-2-(flometyl)oxazol-4-carboxamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XI-2) với axit 2-(flometyl)oxazol-4-carboxylic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS: $m/z = 437,4 [M+H]^+$.

Ví dụ 48

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6R)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-2) với axit 5-xyanopicolinic theo quy trình chung F, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $m/z = 458,6 [M+H]^+$.

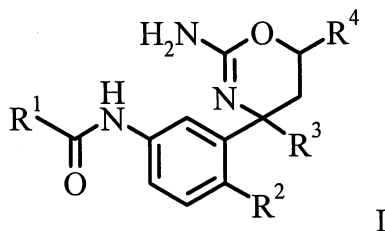
Ví dụ 49

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit

Thực hiện phản ứng kết hợp hợp chất (4S,6S)-4-(5-amino-2-flophenyl)-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-2-amin (XXI-1) với axit 5-xyanopicolinic theo quy trình chung G, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu. MS: $m/z = 458,4 [M+H]^+$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R¹ là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl;

R² là F;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

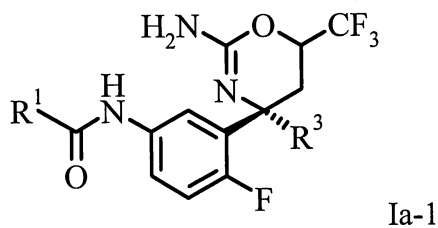
i) metyl, và

ii) flometyl,

R⁴ là triflometyl;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức Ia-1:



trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

i) aryl,

ii) aryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl,

iii) heteroaryl, và

iv) heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, xyano-C₁₋₆-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy, halogen-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl-C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkynyl và C₁₋₆-alkyl; và

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

i) C₁₋₆-alkyl, và

ii) halogen-C₁₋₆-alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R¹ là heteroaryl được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn riêng rẽ từ xyano, halogen, halogen-C₁₋₆-alkoxy và C₁₋₆-alkoxy.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R¹ là 5-xyanopyridin-2-yl, 5-clo-pyridin-2-yl, 5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-yl, 5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-yl hoặc 5-metoxypyrazin-2-yl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là 5-xyanopyridin-2-yl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difluoroethoxy)pyrazin-2-carboxamide,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrazin-2-carboxamide,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-cyanopyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-clopyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(fluoromethoxy)pyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-cyano-3-methylpyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-clo-5-cyanopyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-methoxypyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(difluoromethoxy)pyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(trifluoromethoxy)pyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(difluoromethyl)pyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-amine,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(fluoromethyl)pyrazin-2-carboxamide,

- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-methylpyrazin-2-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(but-2ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5(flometoxy)pyrazin-2-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5(diflometoxy)pyrazin-2-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-2(flometyl)oxazol-4-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-methyl-6(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5xyano-3-methylpicolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-clo-5-xyanopicolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3,5-diclopicolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypicolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)picolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(triflometoxy)picolinamit,
- N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)picolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)picolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)picolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometyl)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(but-2-ynyloxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-methylpyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(flometoxy)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-3-methylpyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(diflometyl)pyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-4-clo-1-(diflometyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-2-(flometyl)oxazol-4-carboxamit,

N-(3-((4S,6R)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit và

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(diflometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-xyanopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-(flometyl)-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-clopicolinamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-metoxypyrazin-2-carboxamit,

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2-difloetoxy)pyrazin-2-carboxamit, và

N-(3-((4S,6S)-2-amino-4-metyl-6-(triflometyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin-4-yl)-4-flophenyl)-5-(2,2,2-trifloetoxy)pyrazin-2-carboxamit,

hoặc muối được dụng của chúng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và chất mang được dụng và/hoặc chất phụ trợ được dụng.