



(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) 
1-0021203

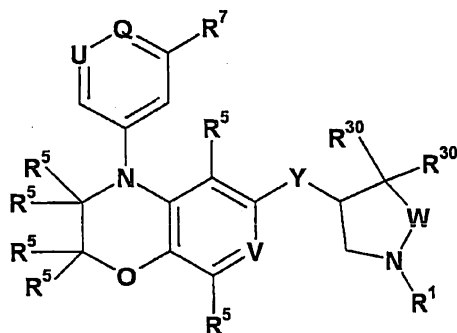
(51)⁷ **C07D 413/14, A61K 31/536, 31/5365,**
C07D 498/04, A61P 19/02, 33/06,
35/00, 37/08

(13) **B**

- (21) 1-2014-02404 (22) 20.12.2012
(86) PCT/IB2012/057554 20.12.2012 (87) WO2013/093849 27.06.2013
(30) 61/579,231 22.12.2011 US
(45) 25.07.2019 376 (43) 27.10.2014 319
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) CARAVATTI, Giorgio (CH), CHAMOIN, Sylvie (FR), FURET, Pascal (FR),
HOGENAUER, Klemens (AT), HURTH, Konstanze (DE), KALIS, Christoph (DE),
KAMMERTOENS, Karen (FR), LEWIS, Ian (CH), MOEBITZ, Henrik (DE),
SMITH, Alexander Baxter (GB), SOLDERMANN, Nicolas (FR), WOLF, Romain
(LU), ZECRI, Frederic (FR)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT DIHYDRO-BENZO-OXAZIN VÀ DIHYDRO-PYRIDO-OXAZIN VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dihydro-benzo-oxazin và dihydro-pyrido-oxazin có công thức (I) và/hoặc các muối được dụng và/hoặc các solvat của chúng,



(I)

trong đó Y, V, W, U, Q, R¹, R⁵, R⁷ và R³⁰ là như được xác định trong phần mô tả. Các hợp chất này là thích hợp để điều trị rối loạn hoặc bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến việc điều chế hợp chất dihydro-benzo-oxazin và hợp chất dihydro-pyrido-oxazin và việc các hợp chất này được dùng làm dược chất ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng với các đặc tính giống như dược chất, ví dụ như tính ổn định về mặt chuyển hóa và tính chất dược động học thích hợp, để điều biến, đặc biệt là ức chế hoạt tính hoặc chức năng của họ enzym phosphoinositid 3' OH kinaza (dưới đây gọi là PI3K).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thành viên họ enzym phosphoinositid-3 kinaza (PI3K) có liên quan đến sự phát triển, sự biệt hóa, sự sống sót của tế bào, sự tổ chức lại khung tế bào và sự lưu thông các cơ quan nội bào ở nhiều loại tế bào khác nhau (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003)).

Cho đến nay, đã xác định được tám PI3K của động vật có vú, chia làm ba nhóm chính (I, II và III) dựa trên cơ sở trình tự di truyền, cấu trúc, các phân tử thích ứng, sự biểu hiện, cách thức hoạt hóa, và cơ chất được ưu tiên.

PI3K δ là enzym lipid kinaza thuộc họ PI3K lớp I (PI3K α , β , γ và δ) tạo ra các tín hiệu thông tin thứ hai xuôi dòng đối với các thụ thể liên kết tyrosin kinaza. PI3K δ là heterodime bao gồm protein thích ứng và cấu trúc dưới phân tử xúc tác p110 δ chuyển hóa phosphatidylinositol-4,5-bis-phosphat (PtdInsP2) thành phosphatidylinositol-3,4,5-tri-phosphat (PtdInsP3). Các protein tác động tương tác với PtdInsP3 và kích hoạt quá trình truyền tín hiệu đặc hiệu liên quan đến sự hoạt hóa, sự biệt hóa, sự di cư và sự sống sót tế bào.

Sự biểu hiện của các cấu trúc dưới phân tử xúc tác p110 δ và p110 γ là ưu tiên đối với các bạch cầu. Sự biểu hiện cũng được quan sát thấy ở các tế bào cơ trơn, các tế bào

cơ và các tế bào nội mô. Ngược lại, p110 α và p110 β được biểu hiện ở tất cả các tế bào (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

PI3K δ có liên quan đến sự phát triển và chức năng của tế bào B (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)).

Các tế bào B cũng đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của một số bệnh tự miễn và dị ứng cũng như trong quá trình thải ghép (Martin và Chan, Annu. Rev. Immunol. 24:467 (2006)).

Hóa hướng động có liên quan trong nhiều bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm, trong quá trình tạo mạch, xâm lấn/di căn, sự thoái hóa thần kinh hoặc sự làm lành vết thương (Gerard et al. Nat. Immunol. 2:108 (2001)). Các trường hợp khác biệt nhất thời trong quá trình di cư bạch cầu đáp ứng với các chemokin là hoàn toàn phụ thuộc vào PI3K δ và PI3K γ (Liu et al. Blood 110:1191 (2007)).

PI3K α và PI3K β đóng vai trò đặc biệt trong việc duy trì sự cân bằng nội môi và sự ức chế về mặt dược lý các đích phân tử này có liên quan đến liệu pháp điều trị bệnh ung thư (Maira et al. Expert Opin. Ther. Targets 12:223 (2008)).

PI3K α có liên quan đến việc truyền tín hiệu insulin và các con đường phát triển tế bào (Foukas et al. Nature 441:366 (2006)). Sự ức chế chọn lọc chất đồng dạng PI3K δ được cho là tránh các tác dụng phụ tiềm tàng như chứng tăng đường huyết, và chứng mất điều hòa chuyển hóa hoặc phát triển.

Các bệnh nhiễm ký sinh trùng vẫn là một trong số hầu hết các nguyên nhân quan trọng gây bệnh và gây tử vong trên toàn thế giới. Trong số các loại ký sinh trùng gây bệnh cho người và động vật, ngành apicomplexa bao gồm nhóm các ký sinh trùng mang vector truyền bệnh mà gây ra rất nhiều bệnh nghiêm trọng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh sốt rét, bệnh Leishmania và bệnh trypanosoma. Chỉ riêng bệnh sốt rét đã tấn công 5-10% dân số trên toàn thế giới và gây ra khoảng hai triệu ca tử vong mỗi năm. (Schofield et al, "Immunological processes in malaria pathogenesis", Nat Rev Imm 2005), (Schofield L, "Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis), (Mishra et al, "TLRs in CNS Parasitic

infections”, *Curr Top Micro Imm* 2009), (Bottieau et al, “Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings”, *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011).

Các thụ thể giống toll (toll-like receptor: TLR) được mã hóa trong dòng tế bào mầm, các phân tử gốc phát sinh loài mà nhận biết các phân tử có liên quan về mặt cấu trúc được bảo toàn trong quá trình tiến hóa (được biết như là mẫu phân tử kết hợp với tác nhân gây bệnh (pathogen-associated molecular patterns: PAMP)) trong các tác nhân gây bệnh vi sinh vật. Nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm các tế bào của hệ miễn dịch biểu hiện các TLR và do đó có thể phát hiện sự có mặt của các PAMP. Cho đến nay đã phát hiện được 10 thành viên họ TLR chức năng (TLR1-10) ở người, tất cả các thành viên này đều nhận biết được các phân tử PAMP đặc trưng. Sau khi nhận biết các PAMP đặc trưng này, các TLR gây ra và sắp đặt đáp ứng miễn dịch của vật chủ đối với các bệnh nhiễm vi khuẩn, virus, nấm và ký sinh trùng. (Hedayat et al, “Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease”, review, *Lancet Infectious disease* 2011), (Kwai et al, “TLRs and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity”, review, *Immunity* May-2011).

Hệ miễn dịch của vật chủ bị nhiễm đáp ứng lại bệnh lây nhiễm bằng sự sản sinh các xytokin tiền viêm chủ yếu loại T-trợ giúp 1 (Th1) được cảm ứng bởi TLR. Mặc dù lượng thích hợp của các xytokin này là có lợi và cần thiết để loại bỏ sự nhiễm bệnh song việc sản sinh quá mức các chất trung gian này lại gây hại đến vật chủ và gây ra bệnh lý qua trung gian sự miễn dịch bao gồm bệnh lý thần kinh và tổn thương mô với hậu quả nặng nề và thường gây tử vong. Một ví dụ nổi bật và có liên quan khá nhiều về bệnh lý qua trung gian miễn dịch này là bệnh sốt rét thể não (cerebral malaria : CM) và cấp tính, bệnh này gây ra các triệu chứng lâm sàng nặng và thường gây tử vong. (Schofield et al, “Immunological processes in malaria pathogenesis”, *Nat Rev Imm* 2005), (Schofield L, “Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis), (Mishra et al, “TLRs in CNS Parasitic infections”, *Curr Top Micro Imm* 2009), (Bottieau et al, “Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings”, *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011) (Hedayat et al, “Targeting of TLRs: a decade of progress in combating infectious disease”, review, *Lancet Infectious disease* 2011). Mặc dù đã có tiến bộ trong việc điều trị và loại bỏ bệnh sốt rét nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh sốt rét nặng, bao gồm bệnh sốt rét thể não, vẫn còn cao

ở mức không thể chấp nhận được. Do đó, các chiến lược chỉ nhắm đến sự loại bỏ các ký sinh trùng trong vật chủ có thể là không đủ để ngăn chặn các biến chứng thần kinh và sự tử vong ở hầu hết các ca bệnh sốt rét thể não. Do đó, sự phát triển các chiến lược điều trị bệnh mới để làm giảm một cách hữu hiệu tỷ lệ tử vong do bệnh sốt rét thể não và tỷ lệ mắc bệnh do, một phần, bệnh lý miễn dịch qua trung gian vật chủ vẫn còn là một nhu cầu cấp bách. (*Higgins et al, "Immunopathogenesis of falciparum malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria", Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011*).

Các bằng chứng khác gần đây đã cho thấy là TLR9 đóng vai trò chủ yếu trong việc nhận biết và đáp ứng lại các ký sinh trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Plasmodium, Leishmania, Trypanosoma và Toxoplasma (*Gowda et al, "The Nucleosome is the TLR9-specific Immunostimulatory component of plasmodium falciparum that activates DCs", PLoS ONE, June 2011*), (*Peixoto-Rangel et al, "Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for TLR9", Mem Inst Oswaldo Cruz 2009*), (*Pellegrini et al, "The role of TLRs and adoptive immunity in the development of protective or pathological immune response triggered by the Trypanosoma cruzi protozoan", Future Microbiol 2011*) và cho thấy là việc can thiệp vào sự hoạt hóa các TLR kể cả TLR9 là chiến lược đầy triển vọng để ngăn chặn các đáp ứng viêm có hại trong các ca bệnh sốt rét thể não và cấp tính (*Franklin et al, "Therapeutical targeting of nucleic acid-sensing TLRs prevents experimental cerebral malaria", PNAS 2011*).

Bệnh sốt rét là bệnh truyền nhiễm do bốn loại ký sinh trùng nguyên sinh gây ra: Plasmodium falciparum; Plasmodium vivax; Plasmodium ovale; và Plasmodium malaria. Bốn loại ký sinh trùng này thường được truyền nhiễm qua vết đốt của muỗi Anopheles cái bị nhiễm. Bệnh sốt rét là một vấn đề ở rất nhiều nước trên thế giới và qua vài thập kỷ trước, gánh nặng do bệnh sốt rét đã gia tăng một cách đều đặn. Ước tính có khoảng 1 đến 3 triệu người chết vì sốt rét mỗi năm, hầu hết là trẻ em dưới 5 tuổi. Sự gia tăng tỷ lệ tử vong do sốt rét này một phần là do thực tế là Plasmodium falciparum, ký sinh trùng gây bệnh sốt rét dễ gây chết nhất, đã đạt được tính kháng lại gần như tất cả các thuốc chống sốt rét hiện có, ngoại trừ các dẫn xuất artemisinin.

Bệnh Leishmania được gây ra bởi một hoặc nhiều hơn 20 loại ký sinh trùng nguyên sinh thuộc chi Leishmania, và được truyền nhiễm qua vết đốt của các con ruồi cát cái. Bệnh Leishmania là bệnh địa phương ở khoảng 88 quốc gia, bao gồm nhiều vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Có bốn dạng bệnh Leishmania chính. Bệnh Leishmania nội tạng, còn được gọi là kala-azar, là dạng bệnh nặng nhất và do ký sinh trùng Leishmania donovani gây ra. Các bệnh nhân mắc bệnh Leishmania nội tạng có thể tử vong trong vài tháng nếu họ không được điều trị bệnh. Hai thuốc điều trị chính đối với bệnh Leishmania nội tạng là các dẫn xuất antimon: natri stibogluconat (Pentostam®) và meglumin antimoniat (Glucantim®). Natri stibogluconat đã được sử dụng trong khoảng 70 năm và sự kháng thuốc này đang là một vấn đề. Ngoài ra, việc điều trị bằng các thuốc này là tương đối dài và đau đớn, và có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn.

Bệnh trypanosomia châu Phi ở người, còn được biết như là bệnh ngủ, là bệnh do ký sinh trùng mang vật truyền nhiễm gây ra. Các ký sinh trùng có liên quan là các động vật nguyên sinh thuộc chi Trypanosoma. Chúng được truyền nhiễm vào người qua các vết đốt của ruồi Glossina (chi Glossina) mà đã mang bệnh từ việc đốt người bị nhiễm hoặc từ việc đốt động vật chứa các ký sinh trùng gây bệnh ở người.

Bệnh chagas (còn gọi là bệnh Trypanosomia châu Mỹ) là một bệnh khác do ký sinh trùng gây ra ở người, bệnh này là bệnh địa phương tồn tại trong dân nghèo ở châu Mỹ. Bệnh này là do ký sinh trùng nguyên sinh Trypanosoma cruzi gây ra, ký sinh trùng này được truyền nhiễm vào người qua các côn trùng hút máu. Bệnh ở người diễn ra trong hai giai đoạn: giai đoạn cấp tính, diễn ra ngay sau khi nhiễm bệnh và giai đoạn mãn tính, có thể tiến triển qua nhiều năm. Sự nhiễm bệnh mãn tính dẫn đến các rối loạn thần kinh khác nhau, bao gồm sa sút trí tuệ, tổn hại cơ tim và đôi khi làm giãn đường tiêu hóa, cũng như làm giảm cân. Nếu không được điều trị, bệnh mãn tính này sẽ thường gây tử vong. Các dược chất hiện có để điều trị bệnh chagas là Nifurtimox và benznidazol. Tuy nhiên, vấn đề gặp phải đối với các liệu pháp hiện có này bao gồm các tác dụng phụ khác nhau của chúng, thời gian điều trị dài, và đòi hỏi sự giám sát y tế trong quá trình điều trị. Hơn nữa, việc điều trị chỉ thực sự hữu hiệu khi thực hiện trong giai đoạn cấp tính của bệnh. Sự kháng hai dòng dược chất này đã xảy ra. Chất kháng

nấm Amphotericin B đã được đề xuất là dược chất dòng thứ hai, tuy nhiên dược chất này đắt đỏ và tương đối độc hại.

Bệnh toxoplasma là bệnh địa phương có ở phần lớn trên thế giới, nó có thể gây bệnh cho phần lớn dân số trưởng thành. Tuy nhiên, sự phổ biến của bệnh này khác nhau ở các nước khác nhau. Người ta ước tính rằng nó đã gây bệnh ít nhất 10% số người lớn ở các nước ôn đới phương bắc và trên một nửa số người lớn ở vùng Địa Trung Hải và các nước nhiệt đới. *Toxoplasma gondii* là động vật nguyên sinh nội bào bắt buộc, có ở khắp nơi và được xem như là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra bệnh viêm võng mạc nhiễm khuẩn ở người, mà tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm khí hậu, điều kiện vệ sinh, và thói quen ăn uống. Thời gian bị bệnh ở người lớn có đủ miễn dịch thường là không có triệu chứng và tự giới hạn. Ngay khi bị nhiễm, ký sinh trùng tạo thành các nang tiềm ẩn trong võng mạc và trong các cơ quan khác của cơ thể, các nang này có thể được tái hoạt hóa vài năm sau khi nhiễm lần đầu tiên làm tăng bệnh viêm võng mạc-màng mạch cấp và sự tạo thành các thương tổn võng mạc-màng mạch mới. (Arevalo et al, "Ocular toxoplasmosis in the developing world", *Internat. Ophthalm. Clin* 2010).

Bệnh sản thần kinh là bệnh ký sinh trùng phổ biến nhất của hệ thần kinh trung ương (tỷ lệ mắc phải khoảng 2,5 triệu người trên toàn thế giới) do ấu trùng *Taenia solium* gây ra. Bệnh này có một giai đoạn không triệu chứng dài ở những người được đặc trưng bởi sự không có đáp ứng viêm có thể phát hiện được xung quanh ký sinh trùng này. Toàn bộ đáp ứng miễn dịch trong giai đoạn không triệu chứng là thuộc kiểu hình Th2. Tuy nhiên, sự phá hủy ấu trùng bằng việc điều trị chữa bệnh hoặc bằng sự làm yếu ký sinh trùng thông thường gây ra đáp ứng viêm mạnh mẽ, thường bao gồm phản ứng u hạt mãn tính và biểu thị các triệu chứng điển hình của bệnh. Đáp ứng miễn dịch ở hệ thần kinh trung ương của các bệnh nhân có triệu chứng bệnh bao gồm kiểu hình Th1 công khai hoặc đáp ứng Th1, Th2, và Th3 kết hợp, tùy thuộc vào sự có hay không có u hạt. Đáp ứng tăng viêm phổ biến trong giai đoạn có triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương là nguyên nhân dẫn đến bệnh học thần kinh nặng và sự tử vong do bệnh sản thần kinh. (Mishra et al, "TLRs in CNS Parasitic infections", *Curr Top Micro Imm* 2009).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra chất ức chế PI3K mà có thể là dược chất dự tuyển tốt. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể liên kết với PI3K trong khi có ái lực nhỏ đối với các thụ thể khác và có hoạt tính chức năng như là các chất ức chế. Các hợp chất cần phải được hấp thụ tốt trong đường dạ dày ruột, ổn định về mặt chuyển hóa và có tính chất dược động học mong muốn. Nếu nhằm chống lại các thụ thể trong hệ thần kinh trung ương, chúng cần phải vượt qua được hàng rào máu não một cách tự do và nếu nhằm chống lại một cách chọn lọc các thụ thể ở hệ thần kinh ngoại biên thì các hợp chất này cần phải không vượt qua được hàng rào máu não. Các hợp chất này cần phải không độc, và có ít tác dụng phụ. Hơn nữa, dược chất dự tuyển lý tưởng sẽ tồn tại ở dạng vật lý bền, không hút ẩm và dễ bào chế.

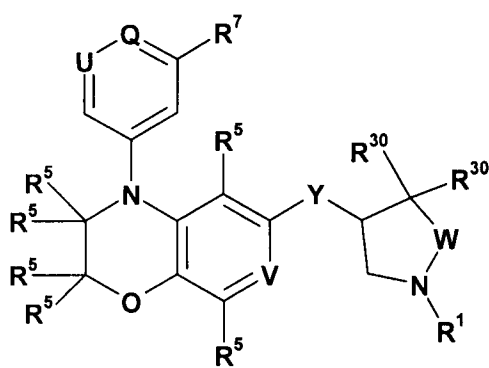
Các hợp chất theo sáng chế có mức độ chọn lọc nhất định đối với các gen bản sao PI3K α , β , γ , và δ . Cụ thể là, có mức độ chọn lọc nhất định đối với các chất đồng dạng PI3K δ .

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có tính hữu dụng tiềm năng trong việc điều trị nhiều rối loạn, cụ thể là các rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh dị ứng, các bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc các bệnh nhiễm, các bệnh khí đạo, như bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), chứng thái ghép, bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết hoặc các khối u rắn.

Sáng chế cũng mô tả việc điều trị, một mình hoặc kết hợp, với một hoặc nhiều hoạt chất khác, bao gồm các phương pháp điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh hoặc các rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của các tế bào B như sản sinh kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản sinh xytokin hoặc phát sinh cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường và các bệnh liên quan, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh mê đay tự miễn mạn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm

mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, AMR (chứng thải ghép qua trung gian kháng thể), chứng thải ghép quá cấp, cấp và mạn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu tủy bào cấp; bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; các bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu tiên phát; bệnh xơ tủy với dị sản tủy; và bệnh Waldenstrom cũng như bệnh hoặc sự nhiễm có liên quan đến bệnh lý miễn dịch.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dihydro-benzo-oxazin và dihydro-pyrido-oxazin có công thức (I) và/hoặc các muối được dụng và/hoặc các solvat của chúng,



(I)

trong đó

Y được chọn từ O hoặc NH;

V được chọn từ CR⁵ hoặc N;

W được chọn từ CH₂, hoặc O;

U được chọn từ N hoặc CH;

Q được chọn từ N hoặc CR₆;

trong đó cả U và Q đều không là N;

R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyriminyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

-X-R⁴

trong đó X được chọn từ C(O), S(O)₂ hoặc CH₂

và

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, xyano- C_1 - C_8 -alkyl, N,N-di- C_1 - C_4 -alkyl-amino- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl-oxy, C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 -alkoxy, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino hoặc N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó C_1 - C_8 -alkyl trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino và trong N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy,

trong đó C_3 - C_{12} -xycloalkyl trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl và trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng đơn vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi nguyên tử trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng đơn vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -

alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau;

R⁶ được chọn từ hydro, halogen, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl, C₁-C₄-alkyl-sulfinyl, C₁-C₄-alkyl-sulfanyl, halo-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino;

R⁷ được chọn từ hydro, halogen, xyano, nitro, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, N(R⁸)₂-sulfonyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-amino, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino;

hoặc R⁶ và R⁷, cùng nhau là CH=CH-CH=CH,

trong đó R⁸ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy hoặc hai R⁸ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo ra dị vòng có 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C₁-C₄-alkyl;

R⁵ độc lập được chọn từ H, D, F hoặc C₁-C₂-alkyl;

R³⁰ độc lập được chọn từ H, D hoặc F.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất theo ví dụ F1, dạng tinh thể khan.

Fig.2 là biểu đồ nhiệt lượng quét vi phân của hợp chất theo ví dụ F1, dạng tinh thể khan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” chỉ các hợp chất có công thức (I) và các công thức phụ của chúng, các muối của hợp chất, các hydrat hoặc các solvat của các hợp chất và/hoặc các muối này, cũng như tất cả các dạng đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh), các chất hỗn biến và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm các chất thể dơteri). Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng đa hình của các

hợp chất có công thức (I) (hoặc các công thức phụ của chúng) và các muối của chúng. Nếu đề cập đến các hợp chất có công thức (I) thì có nghĩa là bao gồm cả các chất đồng phân và các dạng N-oxit của các hợp chất có công thức (I) này.

Sáng chế có thể được hiểu đầy đủ hơn dựa vào phần mô tả dưới đây, bao gồm danh sách các thuật ngữ dưới đây và bao gồm các ví dụ. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa" và "gồm" được sử dụng ở đây theo nghĩa mở, không giới hạn của chúng.

Các chất đồng phân, như các chất đồng phân giữa dạng keto- và enol, dạng lactam- và lactim, dạng amit và dạng axit imidic hoặc dạng enammin và dạng imin, có thể có mặt, ví dụ, ở vị trí R^1 của các hợp chất có công thức (I). Các gốc heterocyclyl và heteroaryl chứa N có thể tạo ra các N-oxit.

Trong đó đề cập đến các hợp chất, các muối, và các dạng tương tự, cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, hoặc các dạng tương tự.

Tốt hơn là các thuật ngữ chung được sử dụng trên đây và dưới đây trong trường hợp của sáng chế có nghĩa dưới đây, trừ khi có quy định khác:

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" chỉ gốc hydrocarbon không có nhánh hoặc có nhánh, bao gồm một hoặc nhiều nhánh, hoàn toàn no có tới 20 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, alkyl chỉ gốc hydrocarbon có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 7 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-dexyl và các nhóm tương tự. Thông thường là, nhóm alkyl có 1 đến 7, tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo-alkyl" chỉ alkyl như được xác định ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo như được xác định ở đây. Halo-alkyl có thể là mono-halo-alkyl, di-halo-alkyl hoặc poly-halo-alkyl bao gồm per-halo-alkyl. Mono-halo-alkyl có thể có một iodo, bromo, clo hoặc flo trong nhóm alkyl. Các nhóm di-halo-alkyl và poly-halo-alkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau

hoặc kết hợp của các nhóm halo khác nhau trong alkyl. Thông thường, poly-halo-alkyl chứa tới 12, hoặc 10, hoặc 8, hoặc 6, hoặc 4, hoặc 3, hoặc 2 nhóm halo. Ví dụ không giới hạn về halo-alkyl bao gồm flo-metyl, di-flo-metyl, tri-flo-metyl, clo-metyl, di-clo-metyl, tri-clo-metyl, penta-flo-etyl, hepta-flo-propyl, di-flo-clo-metyl, di-clo-flo-metyl, di-flo-etyl, di-flo-propyl, di-clo-etyl và diclo-propyl. Nhóm per-halo-alkyl chỉ nhóm alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử halo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “dị vòng” chỉ hệ vòng hoặc vòng có 3 đến 7 cạnh đơn vòng hoặc 7 đến 10 cạnh no hoặc một phần no, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó N và S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau. ‘Heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. ‘Heteroxyclyl’ có thể bao gồm các vòng được ngưng tụ hoặc được liên kết cầu cũng như các vòng xoắn.

Trong trường hợp R^4 , ví dụ về các dị vòng bao gồm oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thietanyl, axetitinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxathianyl, dioxanyl, piperazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, azepanyl, thiepanyl và oxepanyl.

Trong trường hợp R^8 , ví dụ về các dị vòng bao gồm pyrrolinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl và azepanyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” hoặc “heteroarylic” chỉ hệ vòng hoặc vòng không no có một vòng 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, có hai vòng 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh hoặc có ba vòng 10, 11, 12, 13, 14 hoặc 15 cạnh có số liên kết đôi liên hợp trong vòng cao nhất có thể, và có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó N và S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau. ‘Heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. ‘Heteroaryl’ có thể bao gồm các vòng ngưng tụ hoặc các vòng liên kết cầu cũng như các vòng xoắn. Ví dụ về heteroaryl bao gồm furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl,

1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl và 1,3,5-triazinyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ các nhóm hydrocarbon một, hai hoặc ba vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 12 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, xycloalkyl chỉ nhóm hydrocarbon vòng có 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng hoặc có 3 đến 7 nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm hydrocarbon hai vòng ví dụ bao gồm octahydroindyl, decahydronaphtyl. Các nhóm hydrocarbon ba vòng ví dụ bao gồm bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl. Các nhóm hydrocarbon bốn vòng ví dụ bao gồm adamantyl.

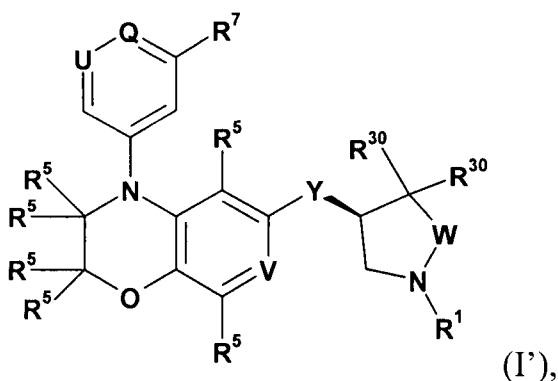
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "oxy" chỉ nhóm liên kết -O-.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "carboxy" hoặc "carboxyl" là -COOH.

Như được sử dụng ở đây, tất cả các phần tử thể được viết theo cách để thể hiện thứ tự của các nhóm chức (các nhóm) có mặt. Các nhóm chức được định nghĩa như trên.

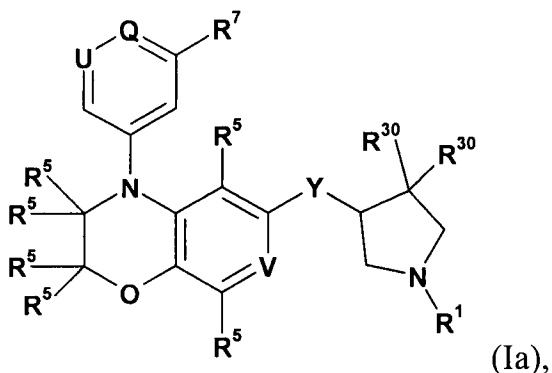
Các phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả ở đây. Cần hiểu rõ là các dấu hiệu đặc trưng trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu đặc trưng khác để tạo ra phương án khác theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (I'):



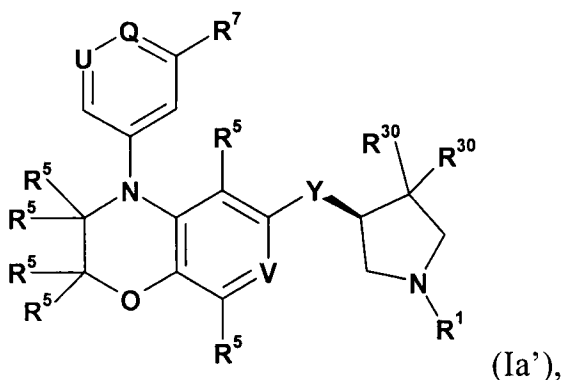
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, W, U và Q là như được xác định trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ia):



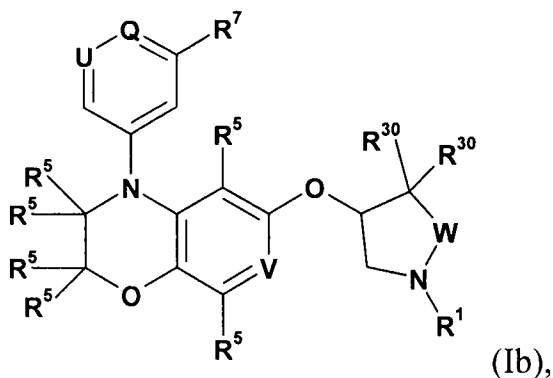
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, U và Q là như được xác định trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ia'):



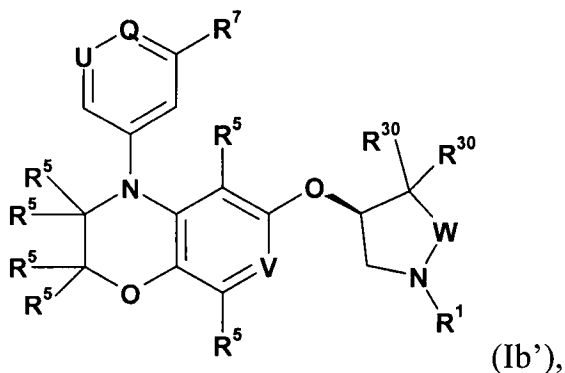
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ib):



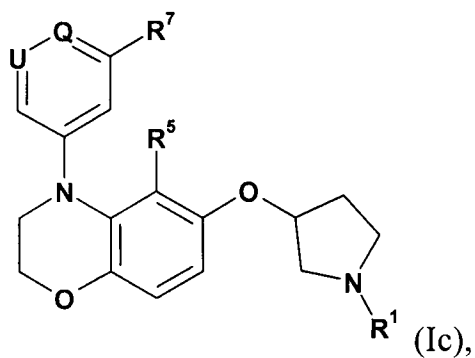
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , V, W, U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ib'):



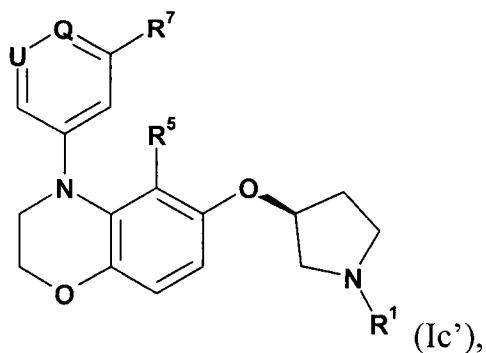
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , V, W, U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ic):



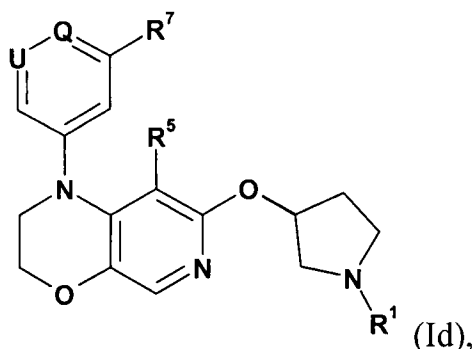
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ic'):



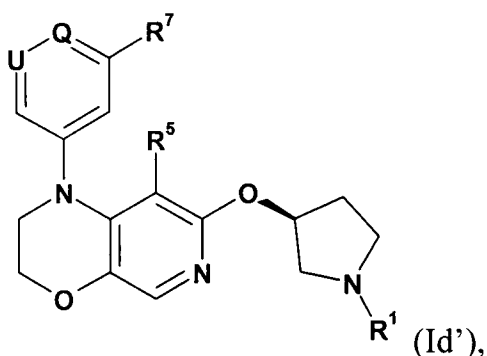
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Id):



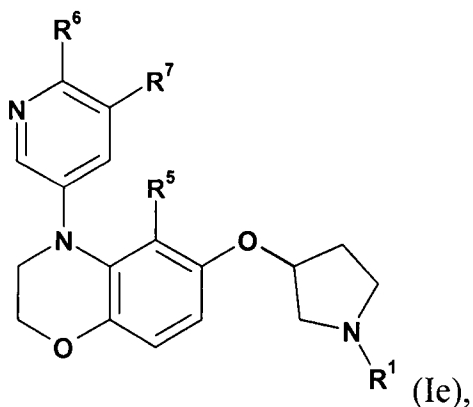
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Id'):



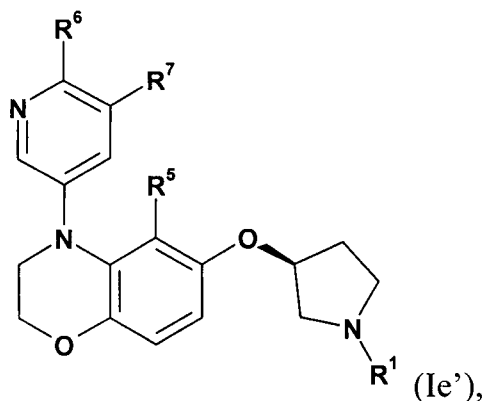
trong đó R^1 , R^5 , R^7 , U và Q là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ie):



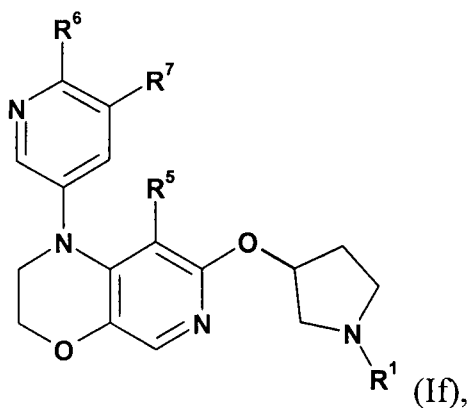
trong đó R^1 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ie'):



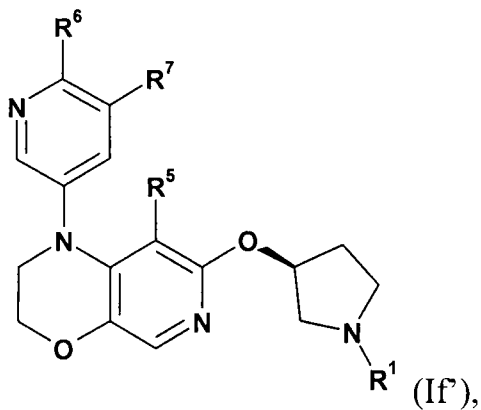
trong đó R^1 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (If):



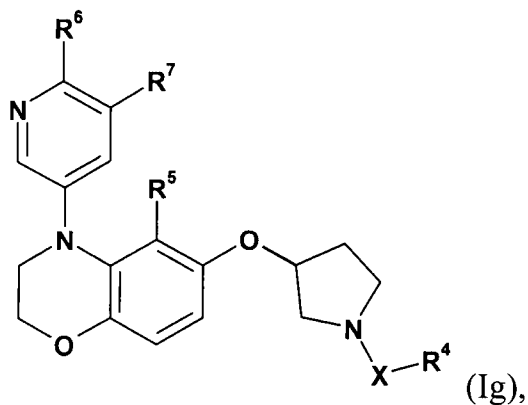
trong đó R^1 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (If'):



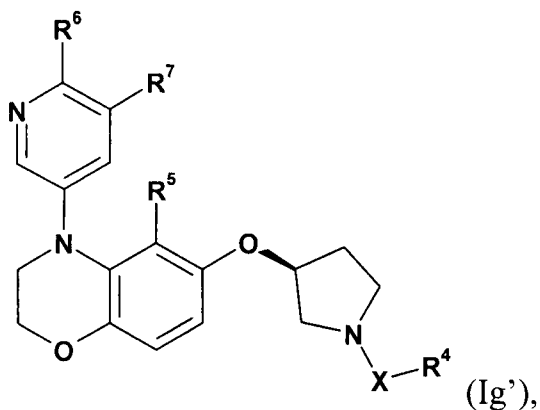
trong đó R^1 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ig):



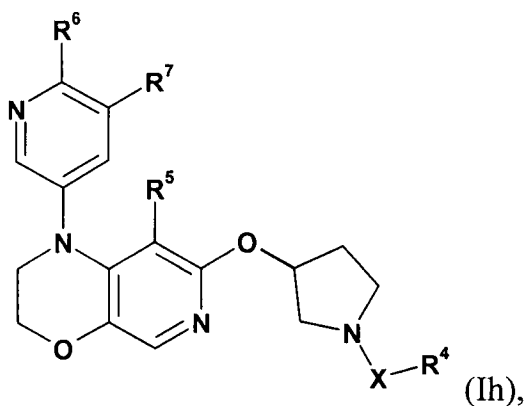
trong đó X, R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ig'):



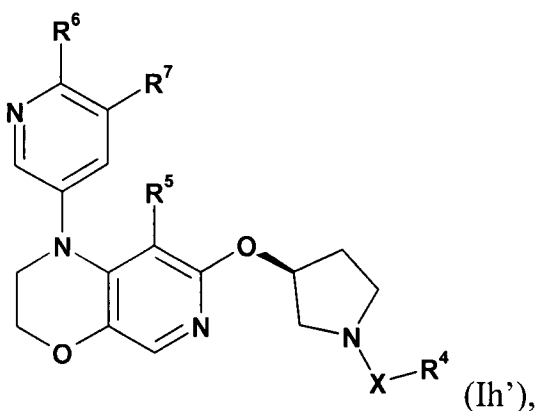
trong đó X, R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ih):



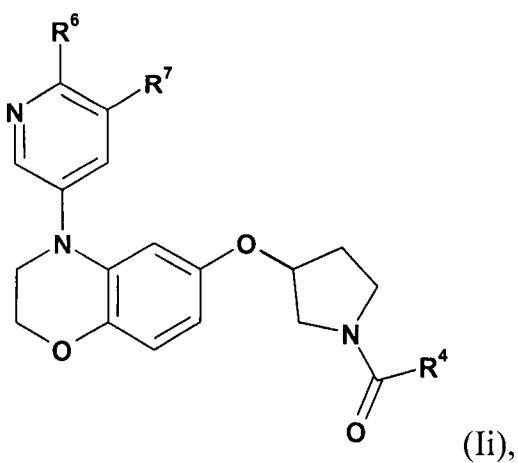
trong đó X, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁷ là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ih'):



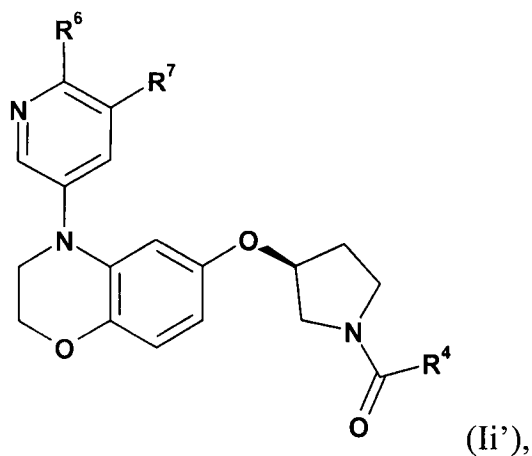
trong đó X, R⁴, R⁵, R⁶ và R⁷ là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ii):



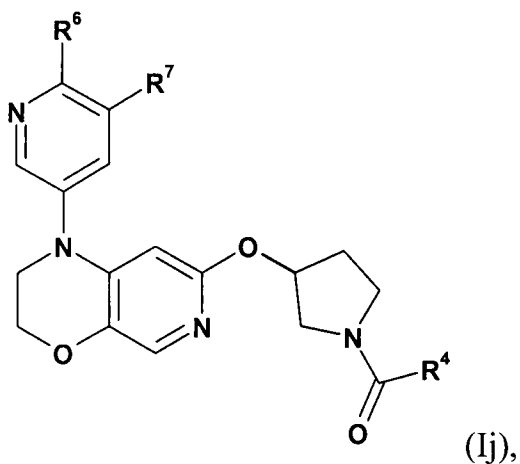
trong đó R⁴, R⁵, R⁶ và R⁷ là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ii'):



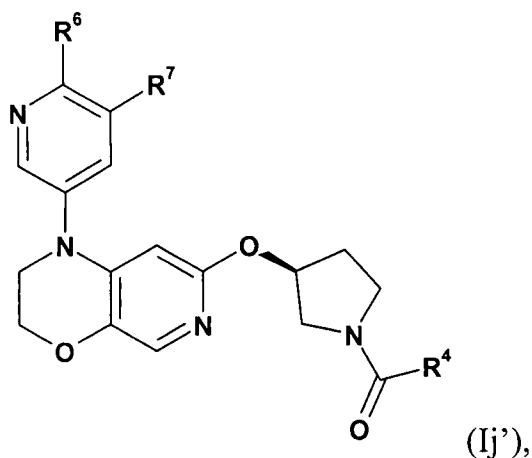
trong đó R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ij):



trong đó R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ij'):



trong đó R^4 , R^5 , R^6 và R^7 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, xyano- C_1 - C_8 -alkyl, N,N-di- C_1 - C_4 -alkyl-amino- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy, trong đó C_1 - C_8 -alkyl trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino và trong N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy,

trong đó C_3 - C_{12} -xycloalkyl trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl và trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó 'heteroxyclyl' là hệ vòng đơn vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl; trong đó 'heteroxyclyl' có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử

cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng đơn vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, xyano-C₁-C₈-alkyl, N,N-di-C₁-C₄-alkyl-amino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, trong đó C₁-C₈-alkyl trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, dioxanyl hoặc dihydropyranyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ oxo, C₁-C₈-alkyl hoặc C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở

nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxyl hoặc amino; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁶ được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl hoặc halo-C₁-C₄-alkoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁷ được chọn từ hydro, halogen, xyano, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl hoặc C₁-C₄-alkoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, xyano-C₁-C₈-alkyl, N,N-di-C₁-C₄-alkyl-amino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, trong đó C₁-C₈-alkyl trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng đơn vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng đơn vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau;

và R⁶ được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl hoặc halo-C₁-C₄-alkoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I’), (Ia), (Ia’), (Ib), (Ib’) (Ic), (Ic’), (Id), (Id’), (Ie), (Ie’), (If), (If’), (Ig), (Ig’), (Ih), (Ih’), (Ii), (Ii’), (Ij) hoặc (Ij’) và/hoặc muối được dung và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, xyano-C₁-C₈-alkyl, N,N-di-C₁-C₄-alkyl-amino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl,

phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy, trong đó C_1 - C_8 -alkyl trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino và trong N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy,

trong đó C_3 - C_{12} -xycloalkyl trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl và trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng đơn vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng đơn vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau;

và R^7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 -alkyl, halo- C_1 - C_4 -alkyl hoặc C_1 - C_4 -alkoxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') và/hoặc muối được dung và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, xyno-C₁-C₈-alkyl, N,N-di-C₁-C₄-alkyl-amino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, trong đó C₁-C₈-alkyl trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'heteroxyclyl' là hệ vòng đơn vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó 'heteroxyclyl' có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau,

trong đó 'heteroaryl' là hệ vòng đơn vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh, có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó 'heteroaryl' có thể được liên kết ở

nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa thành các dạng oxy hóa khác nhau;

R^6 được chọn từ halogen, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl hoặc halo- C_1 - C_4 -alkoxy và R^7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_1 - C_4 -alkyl, halo- C_1 - C_4 -alkyl hoặc C_1 - C_4 -alkoxy.

Theo phương án khác, các hợp chất riêng rẽ theo sáng chế là các hợp chất được liệt kê trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân dị cấu quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” chỉ cấu hình bất kỳ trong số các cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với hợp chất nhất định theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân dị hình. Cần hiểu là phân tử thể có thể được liên kết ở tâm không đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “không đối xứng” chỉ các phân tử mà có tính chất không chồng lên được phần hình ảnh qua gương của chúng, trong khi đó thuật ngữ “đối xứng” chỉ các phân tử mà có thể chồng lên phần hình ảnh qua gương của chúng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang hoặc các raxemat của hợp chất theo sáng chế. “Các chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể mà mỗi chất là hình ảnh qua gương không thể chồng lên của chất kia. Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được sử dụng để xác định rõ hỗn hợp raxemic nếu thích hợp. “Các chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử bất đối, nhưng chúng không phải là hình ảnh qua gương của nhau. Tính hóa học lập thể tuyệt đối được quy định theo hệ R-S Cahn- Ingold- Prelog. Nếu một hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết thì tính hóa học lập thể tại mỗi nguyên tử cacbon không đối xứng có thể được quy định là *R* hoặc *S*. Các hợp chất được phân giải mà có cấu hình tuyệt đối là chưa rõ có thể được ký hiệu là (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của vạch D của natri. Các hợp chất nhất định được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm hoặc trục không đối xứng và do đó có thể làm tăng số chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là (*R*)- hoặc (*S*)-.

Tùy thuộc vào việc chọn nguyên liệu ban đầu và quy trình, hợp chất có thể tồn tại ở dạng một trong số các chất đồng phân có thể có hoặc ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân, ví dụ như các chất đồng phân dị cấu quang học tinh khiết, hoặc các hỗn hợp chất đồng phân, như các raxemat và hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng các nguyên tử cacbon không đối xứng. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, bao gồm các hỗn hợp raxemic, các hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết về mặt dị cấu quang học. Các chất đồng phân (*R*)- và (*S*)- quay quang có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì phân tử có thể có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần thì phân tử có thể xycloalkyl này có thể có cấu hình cis- hoặc trans. Tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Các muối” bao gồm, cụ thể là, “các muối được dụng”. Thuật ngữ “các muối được dụng” chỉ các muối mà vẫn có hiệu lực sinh học và tính chất của hợp chất theo sáng chế và thường không có tính chất không mong muốn về mặt sinh học hoặc tính chất không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra các muối cộng axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự trên hợp chất.

Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các axit vô cơ mà có thể tạo ra muối bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự.

Các axit hữu cơ mà có thể tạo ra các muối bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và các axit tương tự. Các muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo ra với các bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ.

Các bazơ vô cơ mà có thể tạo ra muối bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại thuộc cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, các muối thu được từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng, các muối đặc biệt thích hợp bao gồm các muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Các bazơ hữu cơ mà có thể tạo ra muối bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế, bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion bazơ, và các chất tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc bazơ hoặc axit, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ thích hợp (như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc chất tương tự), hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của hai dung môi này. Nói chung, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là mong muốn, nếu có thể áp dụng. Danh sách các muối thích hợp khác có thể được tìm thấy, ví dụ, trong ấn phẩm "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây còn được dự tính là biểu thị các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được biểu thị bằng các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Ví dụ về các nguyên tử đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các nguyên tử đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, lần lượt như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ, các hợp chất mà chứa các nguyên tử đồng vị phóng xạ, như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà chứa các nguyên tử đồng vị không phóng xạ, như ^2H và ^{13}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ, ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography: PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography: SPECT) trong các thử nghiệm phân phối thuốc hoặc mô cơ chất, hoặc trong việc điều trị phóng xạ đối với bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể là đặc biệt có lợi đối với các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế ở đây sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được dùng trước đó.

Hơn nữa, việc thế bằng các nguyên tử đồng vị nặng, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể tạo thuận lợi trong việc chữa trị nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng thời gian bán thải in vivo hoặc giảm liều dùng cần thiết hoặc cải thiện danh mục chữa trị. Cần phải hiểu rằng đơteri được đề cập trong trường hợp này được coi là phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của nguyên tử đồng vị nặng này, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bằng độ giàu đồng vị. Thuật ngữ "độ giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây nghĩa là tỷ số giữa lượng đồng vị và lượng thông thường của một nguyên tố đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế là đơteri thì hợp chất này có độ giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được định rõ

ít nhất là 3500 (mức độ kết hợp đoteri là 52,5% ở mỗi nguyên tử đoteri được định rõ), ít nhất là 4000 (mức độ kết hợp đoteri là 60%), ít nhất là 4500 (mức độ kết hợp đoteri là 67,5%), ít nhất là 5000 (mức độ kết hợp đoteri là 75%), ít nhất là 5500 (mức độ kết hợp đoteri là 82,5%), ít nhất là 6000 (mức độ kết hợp đoteri là 90%), ít nhất là 6333,3 (mức độ kết hợp đoteri là 95%), ít nhất là 6466,7 (mức độ kết hợp đoteri là 97%), ít nhất là 6600 (mức độ kết hợp đoteri là 99%), hoặc ít nhất là 6633,3 (mức độ kết hợp đoteri là 99,5%).

Các solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các chất trong đó dung môi kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ D₂O, d₆-axeton, DMSO-d₆.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có thể hoạt động như là chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể tạo ra các đồng tinh thể với các chất tạo ra đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho các hợp chất có công thức (I) tiếp xúc với chất tạo đồng tinh thể trong dung dịch trong điều kiện kết tinh và tách các đồng tinh thể được tạo ra. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề cập đến các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ và toàn bộ dung môi, môi trường phân tán, các chất phủ, các chất hoạt động bề mặt, các chất chống oxy hóa, các chất bảo quản (ví dụ, các chất kháng khuẩn, các chất kháng nấm), các chất đẳng trương, các chất làm chậm hấp thụ, các muối, các chất bảo quản, các chất làm ổn định dược chất, các chất kết dính, các tá dược, các chất gây rã, các chất làm trơn, các chất làm ngọt, các hương liệu, các chất màu, và các chất tương tự và các hỗn hợp của chúng, như được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ chất mang thông thường bất kỳ mà không tương thích với hoạt chất, việc sử dụng chất mang trong các dược phẩm là được tính đến.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học cho đối tượng, ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt tính enzym hoặc protein, hoặc làm giảm các triệu chứng, làm thuyên giảm các tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn sự diễn tiến của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng, là hữu hiệu để (1) ít nhất là phần nào làm giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) do PI3K gây ra hoặc (ii) có liên quan đến hoạt tính PI3K, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hoặc không bình thường) của PI3K hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PI3K hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của PI3K. Theo phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, ít nhất là phần nào có tác dụng làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PI3K; hoặc ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của PI3K. Nghĩa của thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" như được minh họa trong phương án trên cho PI3K cũng áp dụng tương tự cho các protein/peptit/enzym liên quan khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" chỉ động vật. Thông thường, động vật này là động vật có vú. Đối tượng còn chỉ ví dụ, các động vật linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt, cá, chim và các loài tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng này là động vật linh trưởng. Theo các phương án khác, đối tượng này là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ức chế" chỉ việc làm giảm hoặc ngăn chặn tình trạng bệnh, triệu chứng hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc làm giảm đáng kể hoạt tính cơ sở của quy trình hoặc hoạt tính sinh học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ chỉ việc làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn này (tức là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự tiến triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác, "điều trị" chỉ việc làm giảm nhẹ hoặc làm thuyên giảm ít nhất một thông số vật lý bao gồm các thông số mà có thể bệnh nhân không nhận thấy

được. Theo phương án khác, “điều trị” chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng có thể nhận thấy), về mặt sinh lý, (ví dụ, làm ổn định các thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác, “điều trị” chỉ việc ngăn ngừa hoặc làm trì hoãn sự khởi phát hoặc tiến triển hoặc diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng cần điều trị nếu đối tượng này khi được điều trị sẽ có lợi về mặt sinh học, y tế hoặc về chất lượng cuộc sống.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “một” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong sáng chế (đặc biệt là trong yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác hoặc được nêu một cách rõ ràng trong văn cảnh cụ thể.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi có quy định khác ở đây hoặc được nêu một cách rõ ràng theo cách khác trong trường hợp cụ thể. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ được lấy làm ví dụ (ví dụ, “chẳng hạn như”) nêu ở đây được dự tính là chỉ nhằm minh họa sáng chế rõ hơn và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, nguyên tử cacbon, hoặc nguyên tử khác) của hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình raxemic hoặc cấu hình được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình (*R*)-, (*S*)- hoặc (*R,S*). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99% trong cấu hình (*R*) hoặc (*S*). Các phần tử thế ở các nguyên tử với các liên kết đôi không no có thể, nếu có thể, có mặt dưới dạng *cis*- (*Z*)- hoặc *trans*- (*E*)-.

Do đó, như được sử dụng ở đây, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các chất đồng phân, các đồng phân quay, các atropisome, tautome có thể có hoặc các hỗn hợp của chúng, ví dụ, như các chất đồng phân dị hình hầu như tinh khiết (*cis* hoặc *trans*), các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân dị cấu quang học (các thể đối quang), các raxemat hoặc các hỗn hợp của chúng.

Các hỗn hợp chất đồng phân bất kỳ thu được có thể được tách dựa trên sự khác biệt lý hóa về cấu tạo, thành các chất đồng phân dị hình, hoặc các chất đồng phân dị cấu quang học, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết, ví dụ, bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

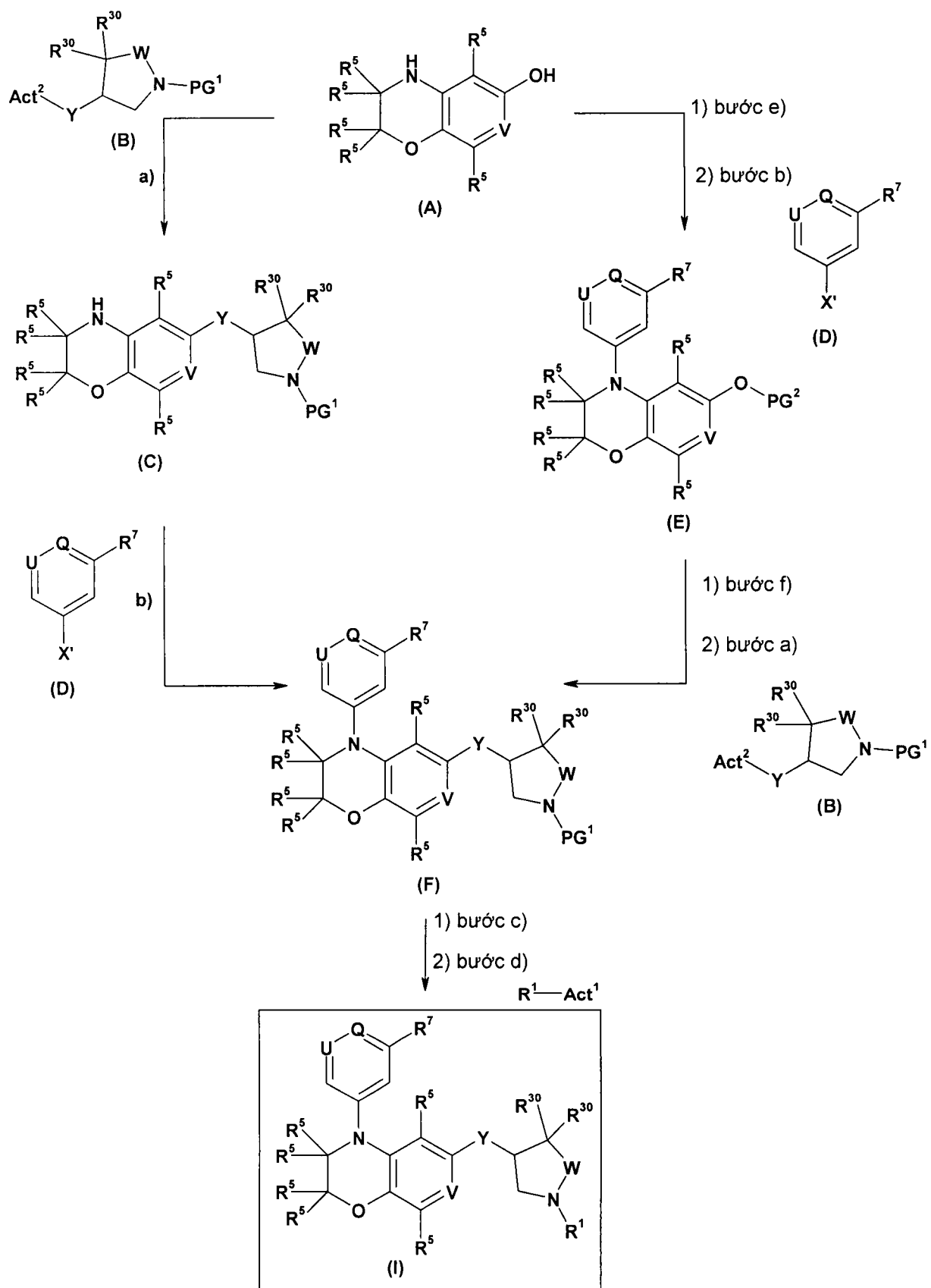
Các raxemat bất kỳ thu được của thành phẩm hoặc của chất trung gian có thể được phân giải thành các thể đối quang dị cấu quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách các muối đồng phân không đối quang của nó, thu được với axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học. Cụ thể, gốc bazơ có thể được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang dị cấu quang học của chúng, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn muối được tạo thành với axit có hoạt tính về mặt quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diacetyl tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân giải bằng cách sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) sử dụng chất hấp thụ không đối xứng.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, cũng có thể thu được dưới dạng các hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được sử dụng để kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể vốn đã tạo ra hoặc cố ý tạo ra solvat với các dung môi được dùng (bao gồm nước); do đó, sáng chế dự tính là bao gồm cả dạng solvat và dạng không solvat. Thuật ngữ "solvat" chỉ phức chất phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dùng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử thường được dùng trong lĩnh vực dược lý, đã được biết là không độc đối với người dùng, ví dụ, nước, etanol, và các dung môi tương tự. Thuật ngữ "hydrat" chỉ phức chất trong đó phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối, các hydrat và các solvat của chúng, có thể vốn đã hoặc cố ý tạo ra các dạng đa hình.

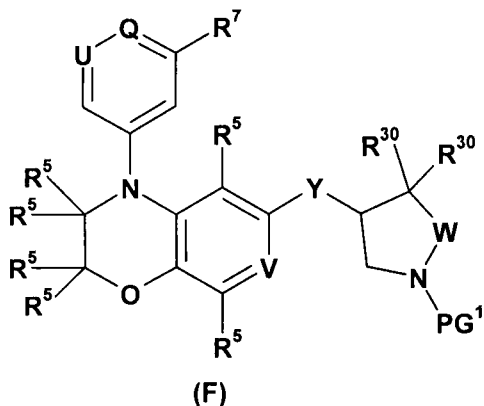
Thông thường, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả dưới đây.

Sơ đồ A



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp A) bao gồm các bước a, b, c, d.

Hợp chất có công thức (I) thu được thông qua bước c là loại nhóm bảo vệ PG¹ ra khỏi hợp chất có công thức (F), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ thích hợp, như nhóm Boc, và các phần tử thế khác là như được xác định trên đây,



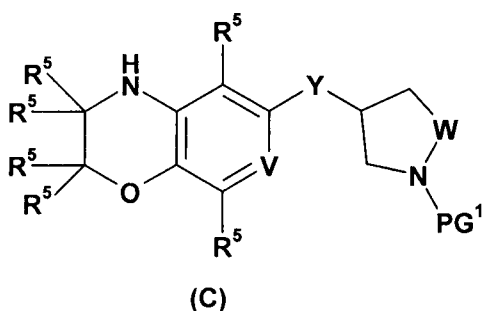
sau đó là phản ứng liên hợp ở bước d với

R¹-Act¹,

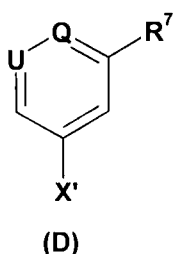
bước c1: Nếu R¹ là -C(O)-R⁴, hoặc -S(O)₂-R⁴, trong đó R⁴ được xác định như trên, và Act¹ là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy: Phản ứng liên hợp là tạo ra este amit, ure carbamic hoặc sulfonamit. Có nhiều cách đã biết để điều chế amit, este ure carbamic hoặc sulfonamit. Bước phản ứng liên hợp này có thể được thực hiện với Act¹ là nhóm hoạt hóa, tốt hơn là theo quy trình một bước hoặc với Act¹ là nhóm hydroxy theo quy trình một hoặc hai bước. Ví dụ về sự tạo ra liên kết amit, xem tài liệu Mantalbeti, C.A.G.N and Falqu, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu viện dẫn được nêu ở đây. Ví dụ về sự tổng hợp ure, xem tài liệu Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Ví dụ về sự tổng hợp carbamat, xem tài liệu Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Các ví dụ ở đây không được dự tính là hết mọi khía cạnh mà chỉ nhằm minh họa;

bước c2: Nếu R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act^1 là halogen, đặc biệt là iodo hoặc bromo: phản ứng liên hợp được thực hiện với sự có mặt của bazơ amin như N,N-diisopropyletylamin. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của dung môi hữu cơ hoặc không có dung môi trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường như các điều kiện nêu trên. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (F) thu được thông qua bước b là kết hợp hợp chất có công thức (C), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, như Boc, và các phần tử thể khác là như được xác định trên đây,



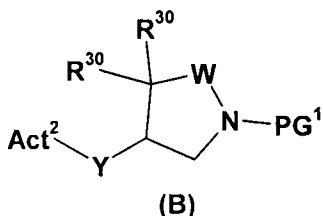
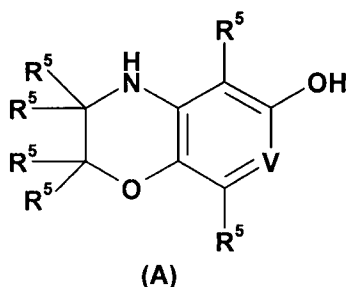
với hợp chất có công thức (D), trong đó X' là halogen, như iodo hoặc bromo và các phần tử thể khác là như được xác định trên đây,



trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc tác Pd/phôi tử như $Pd_2(dba)_3/2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl$ hoặc $Pd_2(dba)_3/2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-biphenyl$, $Pd_2(dba)_3/X-Phos$, $Pd_2(dba)_3/(rac)-BINAP$, $Pd(OAc)_2/(rac)-BINAP$ hoặc bis(tri-t-butylphosphin)paladi và bazơ thích hợp, như NaOtBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4 và dung môi hữu cơ như toluen, dioxan hoặc THF. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 60-140°C, ví dụ ở

nhệt độ từ 100°C đến 110°C và tùy ý được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (C) thu được qua bước a là kết hợp hợp chất có công thức (A), trong đó các phần tử thế là như được xác định trên đây với hợp chất có công thức (B), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ thích hợp, như nhóm Boc và Act² là nhóm hoạt hóa hoặc H, và các phần tử thế khác là như được xác định trên đây,



bước a1: Nếu Y là O và Act² là nhóm hoạt hóa như mesylat: Phản ứng này diễn ra với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydroxit (NaH), K₂CO₃ hoặc kali t-butoxit (tBuOK) trong dung môi hữu cơ phân cực thích hợp như DMF, THF, 2-metyltetrahydrofuran hoặc dioxan ở nhiệt độ thích hợp như từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

bước a2: Nếu Y là O và Act² là H: Phản ứng này diễn ra bằng cách sử dụng các điều kiện Mitsunobu thông thường, ví dụ, sử dụng Ph₃P và DEAD trong dung môi hữu cơ như THF trong môi trường khí trơ ở nhiệt độ cao như 70°C.

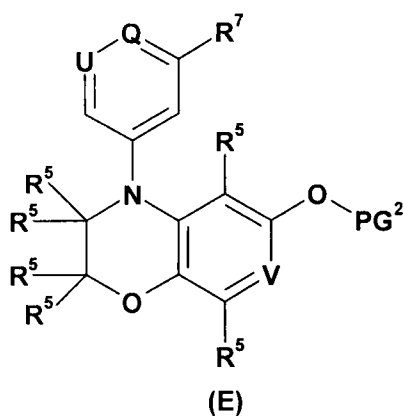
bước a3: Nếu Y là NH và Act² là H: phản ứng liên hợp phosphoni được thúc đẩy bằng bazơ được thực hiện, trong đó hợp chất có công thức (A) trong dung môi thích hợp như axetonitril được phản ứng với muối phosphoni như benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat (BOP) với sự có mặt của bazơ như 1,8-diaza-7-bixyclo[5.4.0]undec-9-en (DBU) sau đó bổ sung hợp chất có công thức (B). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 100°C.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp A-a) bao gồm các bước a và b như mô tả ở trên cho phương pháp A, sử dụng hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp B) bao gồm các bước e, b, f, a, c và d.

Hợp chất có công thức (I) thu được qua các bước c và d như được mô tả ở trên cho Phương pháp A từ hợp chất có công thức (F).

Hợp chất có công thức (F) thu được qua bước f là loại nhóm bảo vệ PG^2 ra khỏi hợp chất có công thức (E), trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp, như nhóm bảo vệ silyl, và các phần tử thể khác là như được xác định trên đây

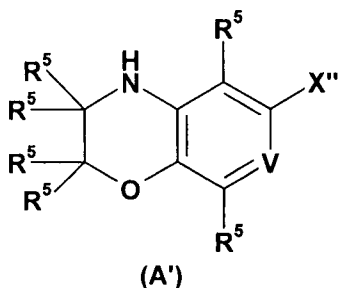


sau đó là phản ứng liên hợp ở bước a, như mô tả ở trên cho phương pháp A, với hợp chất có công thức (B).

Hợp chất có công thức (E) thu được qua bước e là bảo vệ hợp chất có công thức (A) bằng nhóm bảo vệ thích hợp PG^2 , sau đó từ hợp chất có công thức (A), trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp, như nhóm bảo vệ silyl, sau đó là phản ứng liên hợp ở bước b, như mô tả ở trên cho phương pháp A với hợp chất có công thức (D).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp B-a) bao gồm các bước e, b và f như mô tả ở trên cho phương pháp B, sử dụng hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là R^1 .

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp C), sử dụng hợp chất có công thức (A'), trong đó X'' là halogen và các phần tử thể khác là như được xác định trên đây



bao gồm các bước b, c và d như mô tả ở trên cho phương pháp B, sử dụng hợp chất có công thức (B) và bước a4 được cải biến:

bước a4: Nếu Y là NH và Act² là H: Phản ứng diễn ra với sự có mặt của bazơ thích hợp như, ví dụ, kali cacbonat hoặc bazơ amin thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ cao như từ 100°C đến 140°C. Theo cách khác, phản ứng được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường như các điều kiện nêu trên. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) (Phương pháp C-a) bao gồm các bước b, a4, c và d như mô tả ở trên cho phương pháp B¹, sử dụng hợp chất có công thức (B) trong đó PG¹ là R¹.

Thuật ngữ “nhóm hoạt hóa” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm mà có thể hoạt hóa dẫn xuất của axit carboxylic, axit cacbonic hoặc axit carbamic, để kết hợp với gốc amin để lần lượt tạo thành gốc este amit, ure hoặc carbamic (Act¹) hoặc chỉ nhóm mà có thể hoạt hóa nhóm hydroxy để kết hợp với gốc hydroxy khác để tạo thành ete (Act²).

Các nhóm có thể hoạt hóa dẫn xuất của axit carboxylic, axit cacbonic hoặc axit carbamic, để kết hợp với gốc amin để tạo thành gốc este amit, ure, hoặc carbamic là các clorua, hoặc các nhóm thu được từ phản ứng giữa dẫn xuất axit với chất hoạt hóa. Các chất hoạt hóa thích hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ về các chất hoạt hóa này là các dẫn xuất carbodiimit, các dẫn xuất este pentaflorophenyl, các dẫn xuất triazol, các dẫn xuất imidazol.

Các nhóm có thể hoạt hóa nhóm hydroxy để kết hợp với gốc hydroxy khác để tạo thành ete là các nhóm đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ về các nhóm hoạt hóa này là các mesylat và các tosylat.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm mà bảo vệ nhóm chức có trong hợp chất ban đầu và không được dự tính là tham gia vào phản ứng. Trong các bước xử lý bổ sung, được thực hiện nếu cần, các nhóm chức của các hợp chất ban đầu mà không nên tham gia vào phản ứng có thể ở dạng không được bảo vệ hoặc được bảo vệ, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm bảo vệ. Sau đó, các nhóm bảo vệ này được loại bỏ hoàn toàn hoặc một phần theo một trong số các phương pháp đã biết. Các nhóm bảo vệ, và cách đưa chúng vào và loại bỏ chúng được mô tả, ví dụ, trong tài liệu "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, và trong tài liệu "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 và trong Theodora W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Đặc tính của các nhóm bảo vệ là chúng có thể được loại bỏ một cách dễ dàng, tức là, không gây ra các phản ứng thứ cấp không mong muốn, ví dụ, bằng cách phân ly trong dung môi, khử, quang phân hoặc cách khác là trong các điều kiện sinh lý.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng như là hợp chất ban đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó các hợp chất ban đầu được tạo ra tại chỗ trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc ở dạng hợp chất tinh khiết về mặt quang học.

Các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa thành nhau theo các phương pháp thường được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các chất trung gian và các sản phẩm cuối cùng có thể được xử lý và/hoặc tinh chế theo các phương pháp chuẩn, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp sắc ký, các phương pháp phân bố, (tái) kết tinh, và phương pháp tương tự.

Phần mô tả sau đây nói chung được áp dụng cho tất cả các quy trình được nêu trên đây và dưới đây.

Tất cả các bước xử lý nêu trên có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, bao gồm các điều kiện

phản ứng được nêu một cách cụ thể, với sự không có mặt hoặc, thông thường, với sự có mặt của dung môi hoặc chất pha loãng, bao gồm, ví dụ, dung môi hoặc chất pha loãng mà trở đối với các chất phản ứng được dùng và hòa tan chúng, với sự không có mặt hoặc có mặt của chất xúc tác, chất trung hòa hoặc ngưng tụ, ví dụ, các chất trao đổi ion, như các chất trao đổi cation, ví dụ ở dạng H^+ , tùy thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc của các chất phản ứng, ở nhiệt độ giảm, nhiệt độ thường hoặc nhiệt độ cao, ví dụ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-100^{\circ}C$ đến $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ khoảng $-80^{\circ}C$ đến khoảng $150^{\circ}C$, ví dụ ở nhiệt độ từ -80 đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ trong phòng, ở nhiệt độ từ -20 đến $40^{\circ}C$ hoặc ở nhiệt độ hồi lưu, dưới áp suất khí quyển hoặc trong bình kín, nếu thích hợp dưới áp suất, và/hoặc trong môi trường khí trơ, ví dụ, trong môi trường khí argon hoặc khí nitơ.

Tại tất cả các giai đoạn của phản ứng, các hỗn hợp của các chất đồng phân được tạo thành có thể được tách thành các chất đồng phân riêng rẽ, ví dụ các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, hoặc thành các hỗn hợp của các chất đồng phân mong muốn bất kỳ, ví dụ, các raxemat hoặc các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, ví dụ, bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trên đây.

Các dung môi mà từ đó có thể chọn được dung môi thích hợp cho phản ứng cụ thể bất kỳ bao gồm các dung môi nêu cụ thể trên đây hoặc, ví dụ, nước, các este như các alkyl thấp-alkanoat thấp, ví dụ, etyl axetat, các ete, như các ete béo, ví dụ, dietyl ete, hoặc các ete vòng, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan, các hydrocarbon thơm, lỏng, như benzen hoặc toluen, các rượu, như metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, các nitril, như axetonitril, các hydrocarbon được halogen hóa, như metylen clorua hoặc clorofom, các amit axit, như dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, các bazơ, như các bazơ nitơ dị vòng, ví dụ, pyridin hoặc *N*-metylpyrolidin-2-on, các anhydrit axit carboxylic, như các anhydrit axit alkanoic thấp, ví dụ, anhydrit axetic, các hydrocarbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng như xyclohexan, hexan hoặc isopentan, methyxcyclohexan, hoặc hỗn hợp của các dung môi này, ví dụ, các dung dịch nước, trừ khi có quy định khác trong phần mô tả về các quy trình cụ thể. Các hỗn hợp dung môi này cũng có thể được sử dụng để xử lý, ví dụ bằng cách sắc ký hoặc phân đoạn.

Các hợp chất, bao gồm các muối của chúng, cũng có thể thu được dưới dạng các hydrat, hoặc các tinh thể của chúng có thể, ví dụ, chứa dung môi được dùng để kết tinh. Các dạng tinh thể khác nhau có thể tồn tại.

Sáng chế còn đề cập đến các dạng quy trình trong đó hợp chất có thể thu được như là chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình được sử dụng làm hợp chất ban đầu và các bước còn lại của quy trình được thực hiện, hoặc trong đó hợp chất ban đầu được tạo thành trong các điều kiện phản ứng, hoặc được sử dụng ở dạng dẫn xuất, ví dụ, ở dạng được bảo vệ hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được tạo ra trong các điều kiện quy trình và được xử lý thêm tại chỗ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng. Dược phẩm này có thể được bào chế cho đường dùng cụ thể như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, và dùng qua trực tràng, v.v.. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng rắn (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, viên tròn, thuốc hạt, thuốc bột, hoặc thuốc đạn), hoặc dưới dạng lỏng (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương). Dược phẩm này có thể được tiến hành các hoạt động dược lý thông thường như tiết trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng trợ thông thường, các chất làm trơn, hoặc các chất đệm, cũng như các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất đệm, v.v..

Thông thường, dược phẩm này là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa hoạt chất cùng với

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, talc, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/hoặc polyetylglycol; đối với viên nén còn chứa
- c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn

d) các chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc các hỗn hợp sủi bọt; và/hoặc

e) các chất hấp thụ, các chất màu, hương liệu và các chất làm ngọt.

Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, hỗn dịch chứa nước hoặc chứa dầu, bột hoặc cốm có thể phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc xi rô hoặc cốm ngọt. Các dược phẩm được dự tính để dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, và chất bảo quản để tạo ra dược phẩm tốt về mặt dược lý và ngon. Viên nén có thể chứa hoạt chất kết hợp với tá dược được dùng không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn quá trình rã và hấp thu trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được dùng. Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi carbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Dược phẩm có thể dùng để tiêm nhất định là các hỗn dịch hoặc dung dịch đẳng trương chứa nước, và viên thuốc đạn được bào chế một cách thuận tiện từ các hỗn dịch hoặc nhũ tương béo. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, các chất thúc đẩy sự hòa tan, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc các chất đệm.

Ngoài ra, chúng có thể còn chứa các chất có giá trị trong việc chữa bệnh khác. Các dược phẩm này được bào chế lần lượt bằng các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 75%, hoặc từ 1 đến 50%.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua da chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để dùng qua da bao gồm các dung môi được dụng có thể hấp thụ để hỗ trợ việc truyền qua da đối tượng dùng. Ví dụ, các vật dụng dùng qua da ở dạng băng dán bao gồm phần lưng, phần chứa chứa hợp chất tùy ý với chất mang, tùy ý phần ngăn cản kiểm soát tốc độ dẫn hợp chất qua da đối tượng dùng ở tốc độ định trước và được kiểm soát trong khoảng thời gian dài, và phần đảm bảo vật dụng này bám vào da.

Các dược phẩm thích hợp để dùng khu trú, ví dụ, cho da và mắt, bao gồm các dung dịch nước, các hỗn dịch, thuốc mỡ, kem, gel hoặc dược phẩm có thể phun, ví dụ, để phân phối bằng sol khí hoặc cách tương tự. Các hệ phân phối khu trú đặc biệt sẽ thích hợp để dùng cho da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, ứng dụng phòng ngừa trong kem, thuốc xức, thuốc phun chống nắng, v.v.. Do đó, chúng đặc biệt thích hợp để dùng khu trú, bao gồm mỹ phẩm, dược phẩm đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các loại này có thể chứa các chất làm hòa tan, các chất làm ổn định, các chất tăng cường tính tương, các chất đệm và các chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, việc dùng khu trú có thể còn gắn liền với việc dùng bằng cách hít hoặc dùng trong mũi. Chúng có thể được phân phát một cách thuận tiện ở dạng bột khô (một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp khô với lactoza, hoặc hạt có thành phần hỗn hợp, ví dụ, với phospholipit) từ ống hít bột khô hoặc được phân phối bằng cách phun sol khí từ đồ chứa được tạo áp, bơm, xịt, máy phun mù hoặc máy khí dung có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và các dạng liều khan chứa hoạt chất là các hợp chất theo sáng chế, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc làm thoái biến các hợp chất nhất định.

Các dược phẩm và các dạng liều khan theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc có độ ẩm thấp và trong điều kiện độ ẩm thấp.

Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Do đó, các dược phẩm khan được đóng gói bằng cách sử dụng các vật liệu đã biết để ngăn chặn sự tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được chứa trong các kit thích hợp. Ví dụ về đồ bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các lá kim loại, nhựa, các đồ chứa liều đơn vị được bịt kín (ví dụ, lọ), các túi phòng, và các túi.

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm và các dạng liều mà chứa một hoặc nhiều chất mà làm giảm tốc độ phân hủy của hoạt chất là hợp chất theo sáng chế. Các chất này, ở đây được gọi là "các chất làm ổn định", bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, các chất đệm pH, hoặc các chất đệm muối, v.v..

Các hợp chất có công thức I ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, có tính chất dược lý có giá trị, ví dụ, tính chất điều biến PI3K, ví dụ, như được chỉ ra trong các thử nghiệm in vitro và in vivo được đề cập trong phần tiếp theo, và do đó được chỉ định dùng để chữa bệnh hoặc dùng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ, làm hợp chất công cụ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh hoặc các rối loạn bao gồm bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm trong đó một hoặc nhiều chức năng của tế bào B như chức năng sản sinh kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản sinh xytokin hoặc phát sinh cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường và các bệnh có liên quan, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh mê đay tự miễn mạn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, AMR (chứng thải ghép gián tiếp do kháng thể gây ra: antibody-mediated transplant rejection), chứng thải ghép quá cấp, cấp và mạn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu tủy bào cấp; bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dạng tủy; u lympho

không Hodgkin; các bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu tiên phát; bệnh xơ tủy với dị sản tủy; và bệnh Waldenstrom.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của các bạch cầu trung tính, như chức năng giải phóng peroxit, kích thích sự xuất bào, hoặc di cư hướng hóa là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh nhiễm khuẩn, các rối loạn ở phổi hoặc đường hô hấp như bệnh hen, các bệnh viêm da như bệnh vẩy nến, cũng như bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm và các bệnh khác.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của tế bào ưa bazơ và dưỡng bào như chức năng di cư hướng hóa hoặc khử hạt gián tiếp do dị nguyên-IgE gây ra là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm các bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng) cũng như các rối loạn khác như COPD, bệnh hen hoặc bệnh khí thũng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của tế bào T như chức năng sản sinh xytokin hoặc gây độc tế bào qua trung gian tế bào là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh thái mảnh ghép cơ quan hoặc mô tế bào cấp hoặc mạn tính hoặc các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết cũng như bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh tim mạch và chứng kết tụ tiểu cầu.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh da như bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh phát ban đa dạng do ánh sáng, bệnh viêm da cơ, bệnh mề đay do nắng, bệnh liken phẳng niêm mạc miệng, bệnh viêm mô mỡ dưới da, bệnh cứng bì, bệnh viêm mạch mề đay.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh viêm mạn tính như bệnh saccit, bệnh u hạt vòng.

Theo các phương án khác, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (ví dụ gián tiếp do PI3K gây ra) được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu tiên phát, bệnh xơ tủy với dị sản tủy, bệnh hen, COPD, ARDS, hội chứng Löffler, bệnh viêm phổi ưa eosin, bệnh nhiễm ký sinh trùng (cụ thể là, sinh vật đa bào) (bao gồm chứng tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới), bệnh nhiễm nấm *Aspergillus* phế quản phổi, bệnh viêm đa động mạch nút (bao gồm hội chứng Churg-Strauss), bệnh u hạt ưa eosin, các rối loạn liên quan đến bạch cầu ưa eosin ảnh hưởng đến các khí đạo được gây ra bởi phản ứng thuốc, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da dị ứng, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh hồng ban đa dạng, viêm da dạng eczema, bệnh cứng bì, bệnh lang ben, bệnh viêm mạch quá mẫn, bệnh mê đay, bệnh pemphigut bọt nước, bệnh luput ban đỏ, bệnh pemphigut, bệnh ly thượng bì bọt nước mắc phải, các rối loạn sinh huyết tự miễn (ví dụ, chứng thiếu máu tan huyết, chứng thiếu máu không tái tạo, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần và chứng giảm lượng tiểu cầu tự phát), bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm đa sụn, bệnh cứng bì, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm da cơ, bệnh viêm gan C mạn tính, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Steven-Johnson, bệnh spru tự phát, bệnh viêm ruột tự miễn (ví dụ, viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), bệnh mắt nội tiết, bệnh Grave, bệnh sarcoid, bệnh viêm phế nang, bệnh viêm phổi quá mẫn mạn tính, bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ gan mật nguyên phát, chứng viêm màng mạch nhỏ (trước và sau), bệnh xơ hóa phổi kẽ, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm thận-tiểu cầu, các bệnh tim mạch, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực không ổn định, bệnh nghẽn mạch huyết khối, chứng nghẽn mạch phổi, các bệnh tan huyết khối, chứng thiếu máu cục bộ ở động mạch cấp tính, chứng tắc huyết khối ngoại vi, và bệnh động mạch vành, các tổn thương tái tưới máu, bệnh vồng mạc, như bệnh vồng mạc do đái tháo đường hoặc bệnh vồng mạc do cấp oxy áp suất cao, và các tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự tăng áp suất trong mắt hoặc sự tiết thủy dịch ở mắt, như chứng tăng nhãn áp.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm thuyên giảm bệnh tự miễn và các tình trạng bệnh viêm, cụ thể là các tình trạng bệnh viêm với nguyên nhân bao gồm yếu tố tự miễn như bệnh viêm khớp (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp diễn tiến mạn tính và bệnh viêm khớp biến dạng) và các bệnh thấp, bao gồm các tình trạng bệnh viêm và các bệnh thấp liên

quan đến sự hao mòn xương, bệnh đau do viêm, bệnh khớp cột sống bao gồm bệnh viêm cột sống dính khớp, hội chứng Reiter, bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh viêm khớp vảy nến, và bệnh viêm khớp do bệnh đường ruột, chứng quá mẫn (bao gồm cả chứng khí đạo quá mẫn và chứng da quá mẫn) và các bệnh dị ứng. Các bệnh tự miễn cụ thể mà các kháng thể theo sáng chế có thể được áp dụng bao gồm các rối loạn huyết học tự miễn (bao gồm, ví dụ, chứng thiếu máu tan huyết, chứng thiếu máu không tái tạo, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần và chứng giảm lượng tiểu cầu tự phát), bệnh ưa chảy máu mắc phải typ A, bệnh ngưng kết tổ lạnh, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hội chứng Sjögren, bệnh luput ban đỏ toàn thân, các rối loạn cơ viêm, bệnh viêm đa sụn, bệnh cứng bì, bệnh viêm mạch do kháng thể kháng bào tương trung tính, bệnh thần kinh gián tiếp do IgM, hội chứng giật cơ mắt-giật cơ, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm da cơ, bệnh viêm gan C mạn tính, bệnh nhược cơ năng, bệnh vảy nến, hội chứng Steven-Johnson, bệnh pemphigut thông thường, bệnh pemphigut vảy lá, bệnh spru tự phát, bệnh viêm ruột tự miễn (bao gồm, ví dụ, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn và hội chứng ruột bị kích thích (Irritable Bowel Syndrome)), bệnh mắt nội tiết, bệnh Graves, bệnh saccoit, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm tủy-thị thần kinh, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh đái tháo đường thời niên thiếu (bệnh đái tháo đường typ I), chứng viêm màng mạch nhỏ (trước, giữa và sau cũng như chứng viêm màng mạch nhỏ lan tỏa), bệnh viêm kết giác mạc khô và bệnh viêm kết giác mạc mùa xuân, bệnh xơ hóa phổi kẽ, bệnh viêm khớp vảy nến và bệnh viêm thận-tiểu cầu (kèm và không kèm hội chứng hư thận, ví dụ, bao gồm hội chứng hư thận tự phát hoặc bệnh thận thay đổi tối thiểu), các khối u, bệnh viêm da và giác mạc, bệnh viêm cơ, chứng lỏng mảnh ghép xương, các rối loạn chuyển hóa, như bệnh xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, và bệnh rối loạn mỡ máu.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm, u lympho tế bào B da nguyên phát, bệnh bóng nước miễn dịch, bệnh pemphigut thông thường, bệnh pemphigut vảy lá, dạng bệnh địa phương của bệnh pemphigut Braxin (Fogo selvagem), bệnh pemphigut cận ung thư, bệnh pemphigut bong nước, bệnh pemphigut màng nhầy, bệnh ly thượng bì bong nước mắc phải, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ mạn tính, bệnh viêm da cơ, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm mạch, bệnh viêm mạch máu

tĩnh mạch nhỏ, bệnh viêm mạch mề đay giảm bổ thể huyết thanh, bệnh viêm mạch do kháng thể kháng bào tương trung tính, bệnh cryoglobulin huyết, hội chứng Schnitzler, bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom, bệnh phù mạch, bệnh lang ben, bệnh luput ban đỏ toàn thân, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh đa xơ cứng, bệnh ngưng kết tố lạnh, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch do kháng thể kháng bào tương trung tính, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh cryoglobulin huyết và giảm tiểu cầu huyết khối.

Do đó, theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') trong liệu pháp điều trị bệnh. Theo phương án khác, liệu pháp này được chọn từ các liệu pháp để điều trị bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế PI3K. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh dị ứng, các bệnh khí đạo, như bệnh hen và COPD, chứng thải ghép; bệnh có liên quan đến sự sản sinh kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản sinh xytokin hoặc phát sinh cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường, bệnh xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh mề đay tự miễn mạn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, AMR (chứng thải ghép qua trung gian kháng thể: antibody-mediated transplant rejection), chứng thải ghép quá cấp, cấp và mạn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy; bệnh ung thư bạch cầu; bệnh bạch cầu tủy bào cấp; bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; các bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu tiên phát; bệnh xơ tủy với dị sản tủy; và bệnh Waldenstrom; thích hợp hơn là từ các bệnh bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), bệnh xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát (ITP), chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn (AIHA), bệnh ưa chảy máu mắc

phải typ A (AHA), bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ năng (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, bệnh mê đay tự miễn mạn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, chứng thải ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết cũng như bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm, ví dụ, bệnh sốt rét thể não và nặng, bệnh trypanosoma, bệnh Leishmania, bệnh toxoplasma và bệnh ấu trùng sán dây lợn ở não.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phương pháp điều trị bệnh mà bệnh này được điều trị bằng cách ức chế PI3K bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng chấp nhận được để điều trị của hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij'). Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh dị ứng, các bệnh khí đạo, như bệnh hen và COPD, chứng thải ghép; các bệnh mà có liên quan đến chức năng sản sinh kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản sinh xytokin hoặc phát sinh cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường, xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh mê đay tự miễn mạn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, AMR (chứng thải ghép qua trung gian kháng thể: antibody-mediated transplant rejection), chứng thải ghép quá cấp, cấp và mạn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy; bệnh ung thư bạch cầu; bệnh bạch cầu tủy bào cấp; bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; các bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu tiên phát; bệnh xơ tủy với dị sản tủy; và bệnh Waldenstrom; thích hợp hơn là từ bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), bệnh xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát (ITP), chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh

thiếu máu tan huyết tự miễn (AIHA), bệnh ưa chảy máu mắc phải typ A (AHA), bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ năng (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, bệnh mê đay tự miễn mạn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, chứng thái ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết cũng như bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm, ví dụ, bệnh sốt rét thể não và nặng, bệnh trypanosoma, bệnh Leishmania, bệnh toxoplasma và bệnh ấu trùng sán dây lợn ở não.

Do đó, theo phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) hoặc (Ij') để sản xuất dược phẩm. Theo phương án khác, dược phẩm này là để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế PI3K. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ các rối loạn tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh dị ứng, các bệnh khí đạo, như bệnh hen và COPD, chứng thái ghép; từ các bệnh mà liên quan đến chức năng sản sinh kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản sinh xytokin hoặc phát sinh cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc là không mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường, xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh mê đay tự miễn mạn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, AMR (chứng thái ghép qua trung gian kháng thể: antibody-mediated transplant rejection), chứng thái ghép quá cấp, cấp và mạn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy; bệnh ung thư bạch cầu; bệnh bạch cầu tủy bào cấp; bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dạng tủy; u lympho không Hodgkin; các bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu tiên phát; bệnh xơ tủy với dị sản tủy; và bệnh Waldenstrom; thích hợp hơn nữa là từ bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), chứng xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát (ITP), chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh thiếu máu

tan huyết tự miễn (AIHA), bệnh ưa chảy máu mắc phải typ A (AHA), bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ năng (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, bệnh mê đay tự miễn mạn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng goodpasture, chứng thái ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết cũng như bệnh lý miễn dịch đi kèm với bệnh hoặc sự lây nhiễm, ví dụ, bệnh sốt rét thể não và nặng, bệnh trypanosoma, bệnh Leishmania, bệnh toxoplasma và bệnh ấu trùng sán dây lợn ở não.

Dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg để dùng cho đối tượng có thể trọng nằm trong khoảng từ 50 đến 70kg, hoặc với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 250mg hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 150mg hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100mg, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 50mg. Liều hữu hiệu để điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc các hỗn hợp của chúng, là tùy thuộc vào loại đối tượng, thể trọng, tuổi tác và tình trạng bệnh riêng, rối loạn hoặc bệnh hoặc độ nặng của bệnh được điều trị. Bác sỹ điều trị, thầy thuốc lâm sàng, bác sỹ thú y có trình độ trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định được lượng hữu hiệu của mỗi hoạt chất cần để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế sự diễn tiến của rối loạn hoặc bệnh.

Các tính chất liều nêu trên có thể chứng minh được trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* bằng cách sử dụng các động vật có vú một cách tiện lợi, ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ, hoặc các cơ quan, mô phân lập, và các chế phẩm của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng *in vitro* dưới dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch nước, và *in vivo* qua đường ruột, ngoài đường tiêu hóa, thích hợp là qua đường trong tĩnh mạch, ví dụ, dưới dạng hỗn dịch hoặc dung dịch nước. Liều *in vitro* có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh *in vivo* có thể, tùy theo đường dùng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg/kg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời, hoặc trước hoặc sau, với một hoặc nhiều dược chất khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một cách

riêng rẽ, bằng cùng một đường dùng hoặc bằng đường dùng khác, hoặc cùng nhau trong một dược phẩm với các dược chất khác.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một dược chất khác dưới dạng dược phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong liệu pháp điều trị. Theo một phương án, liệu pháp điều trị này là liệu pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra. Các sản phẩm được đề xuất dưới dạng dược phẩm kết hợp bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) dược chất khác cùng nhau trong một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và (các) dược chất khác dưới dạng riêng rẽ, ví dụ, dưới dạng một kit.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và (các) dược chất khác. Tùy ý, dược phẩm này có thể chứa chất mang dược dụng, như nêu trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến kit gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất một dược phẩm trong số này chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, kit này có phương tiện để giữ các dược phẩm này tách rời nhau, như đồ chứa, chai chia hoặc gói riêng biệt. Ví dụ về kit này là vi, như thường được dùng để gói viên nén, viên nang, và các loại tương tự.

Kit theo sáng chế có thể được dùng để sử dụng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để sử dụng các dược phẩm riêng rẽ ở các khoảng thời gian dùng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng rẽ so với dược phẩm còn lại. Để làm cho thuận tiện, kit theo sáng chế thường chứa hướng dẫn sử dụng.

Trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và dược chất khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế bởi cùng một nhà sản xuất hoặc nhà sản xuất khác. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và dược chất khác có thể được đưa vào cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi lấy sản phẩm kết hợp ra cho bác sỹ (ví dụ, trong trường hợp kit chứa hợp chất theo sáng chế và dược chất khác); (ii) bởi chính bác sỹ (hoặc dưới hướng dẫn của bác sỹ) ngay trước khi dùng; (iii) cho chính bệnh nhân, ví dụ, trong việc lần lượt dùng hợp chất theo sáng chế và dược chất khác.

Do đó, sáng chế mô tả việc dùng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó được phẩm được bào chế để dùng với dược chất khác. Sáng chế còn mô tả việc dùng dược chất khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó được phẩm được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó hợp chất có công thức (I) được bào chế để dùng với dược chất khác. Sáng chế cũng mô tả dược chất khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó dược chất khác được bào chế để dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với dược chất khác. Sáng chế cũng mô tả dược chất khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra trong đó dược chất khác này được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó bệnh nhân đã (ví dụ, trong 24 giờ) được điều trị trước đó bằng một dược chất khác. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng một dược chất khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do hoạt tính của enzym PI3K gây ra, trong đó bệnh nhân đã (ví dụ, trong 24 giờ) được điều trị trước đó bằng hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng dưới dạng một hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với, ví dụ, các dược chất khác, ví dụ, chất ức chế miễn dịch hoặc chất điều biến miễn dịch hoặc chất chống viêm khác như một chất bổ trợ, ví dụ, để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng thải miến ghép cùng loài hoặc khác loài cấp hoặc mạn tính hoặc bệnh viêm hoặc các rối loạn tự miễn, hoặc chất điều trị hóa học, ví dụ, chất chống tăng sinh tế bào ác tính. Ví dụ, các hợp chất có công thức I có thể được dùng kết hợp với chất ức chế calcineurin, ví dụ, cyclosporin A hoặc FK 506; chất ức chế mTOR, ví dụ, rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-

93, biolimus-7 hoặc biolimus-9; ascomyxin có tính chất ức chế miễn dịch, ví dụ, ABT-281, ASM981, v.v.; các corticosteroid; cyclophosphamid; azathiopren; methotrexat; leflunomit; mizoribin; muối hoặc axit mycophenolic; mycophenolat mofetil; 15-deoxyspergualin hoặc chất tương tự, chất đồng đẳng, dẫn xuất ức chế miễn dịch của nó; chất ức chế PKC, ví dụ, như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 02/38561 hoặc WO 03/82859, ví dụ, hợp chất theo ví dụ 56 hoặc 70; chất ức chế JAK3 kinaza, ví dụ, N-benzyl-3,4-dihydroxy-benzyliden-xyanoaxetamid α -xyano-(3,4-dihydroxy)-]N-benzylxinamamid (Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitril, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, ví dụ, mono-xitrat (còn gọi là CP-690,550), hoặc hợp chất như được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 04/052359 hoặc WO 05/066156; các kháng thể đơn dòng ức chế miễn dịch, ví dụ, các kháng thể đơn dòng đối với các thụ thể bạch cầu, ví dụ, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 hoặc các phối tử của chúng; các hợp chất điều biến miễn dịch khác, ví dụ, phân tử liên kết tái tổ hợp có ít nhất một phần của vùng ngoại bào CTLA4 hoặc dạng đột biến của chúng, ví dụ, ít nhất một phần ngoại bào CTLA4 hoặc dạng đột biến của chúng liên kết với trình tự protein không-CTLA4, ví dụ, CTLA4Ig (ví dụ, ATCC 68629 được xác định) hoặc dạng đột biến của nó, ví dụ, LEA29Y; các chất ức chế phân tử dính bám, ví dụ, các chất đối kháng LFA-1, các chất đối kháng ICAM-1 hoặc -3, các chất đối kháng VCAM-4 hoặc các chất đối kháng VLA-4; hoặc các chất kháng histamin; hoặc các chất chống ho, hoặc chất dẫn phế quản; hoặc chất phong bế thụ thể angiotensin; hoặc chất chống nhiễm trùng.

Nếu các hợp chất có công thức I được dùng cùng với chất ức chế miễn dịch/điều biến miễn dịch, chất chống viêm, chất điều trị hóa học hoặc chất chống nhiễm trùng khác, thì liều chất ức chế miễn dịch, chất điều biến miễn dịch, chất chống viêm, chất điều trị hóa học hoặc chất chống nhiễm trùng được dùng đồng thời này sẽ thay đổi tùy thuộc vào loại dược chất được dùng đồng thời, ví dụ, nó là steroid hay là chất ức chế

calcineurin, tùy thuộc vào loại dược chất cụ thể được dùng, tùy thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị, v.v..

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng cùng với nhau hoặc cùng với các dược chất khác, đặc biệt là các chất chống tăng sinh khác. Các chất chống tăng sinh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế aromataza; các chất kháng estrogen; các chất ức chế topoisomeraza I; các chất ức chế topoisomeraza II; các chất có hoạt tính vi cấu trúc hình ống; các chất alkyl hóa; các chất ức chế histon deacetylaza; các hợp chất mà gây ra các quá trình biệt hóa tế bào; các chất ức chế xyclooxygenaza; các chất ức chế MMP; các chất ức chế mTOR; các chất chống chuyển hóa chống ung thư; các hợp chất platin; các hợp chất hướng đích/làm giảm hoạt tính protein hoặc lipit kinaza và cả các hợp chất chống tạo mạch; các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của protein hoặc lipit phosphataza; các chất chủ vận gonadorelin; các chất kháng androgen; các chất ức chế methionin aminopeptidaza; các bisphosphonat; các chất cải biến đáp ứng sinh học; các kháng thể chống tăng sinh; các chất ức chế heparanaza; các chất ức chế các chất đồng dạng sinh khối u Ras; các chất ức chế telomeraza; các chất ức chế proteasom; các chất được dùng để điều trị các bệnh huyết học ác tính; các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của Flt-3; các chất ức chế Hsp90; temozolomit (TEMODAL[®]); và leucovorin.

Thuật ngữ "chất ức chế aromataza", như được sử dụng ở đây, chỉ hợp chất mà ức chế sự sản sinh estrogen, tức là, ức chế sự chuyển hóa các cơ chất androstenedion và testosterone lần lượt thành estron và estradiol. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các steroid, đặc biệt là atamestane, exemestane và formestane; và, cụ thể là, không-steroid, đặc biệt là aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostan, testolactone, ketoconazole, vorozole, fadrozole, anastrozole và letrozole. Exemestan có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu AROMASIN. Formestan có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu LENTARON. Fadrozole có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu AFEMA. Anastrozole có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ARIMIDEX. Letrozole có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FEMARA hoặc

FEMAR. Aminoglutethimide có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ORIMETEN. Hỗn hợp theo sáng chế chứa chất điều trị hóa học mà là chất ức chế aromataza đặc biệt hữu dụng để điều trị các khối u dương tính với thụ thể hormon, ví dụ, các khối u vú.

Thuật ngữ "kháng-estrogen", như được sử dụng ở đây, chỉ hợp chất mà đối kháng tác dụng của estrogen ở mức thụ thể estrogen. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tamoxifene, fulvestrant, raloxifene và raloxifene hydroclorua. Tamoxifene có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu NOLVADEX. Raloxifene hydroclorua có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu EVISTA. Fulvestrant có thể được bào chế như được mô tả trong patent Mỹ số 4,659,516 hoặc nó có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FASLODEX. Hỗn hợp theo sáng chế chứa chất điều trị hóa học là chất kháng estrogen đặc biệt hữu dụng để điều trị các khối u dương tính với thụ thể estrogen, ví dụ, các khối u vú.

Thuật ngữ "kháng-androgen", như được sử dụng ở đây, chỉ hợp chất bất kỳ mà có khả năng ức chế các tác dụng sinh học của các hormon nam và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bicalutamide (CASODEX), mà có thể được bào chế, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,636,505.

Thuật ngữ "chất chủ vận gonadorelin", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abarelix, goserelin và goserelin axetat. Goserelin được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,100,274 và có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZOLADEX. Abarelix có thể được bào chế, ví dụ, như được đề cập trong patent Mỹ số 5,843,901.

Thuật ngữ "chất ức chế topoisomeraza I", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin và các chất tương tự của nó, 9-nitrocamptothecin và thể liên hợp camptothecin đại phân tử PNU-166148 (hợp chất A1 trong công bố đơn quốc tế số WO 99/17804). Irinotecan có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu CAMPTOSAR. Topotecan có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HYCAMTIN.

Thuật ngữ "chất ức chế topoisomeraza II", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các antracyclin, như doxorubixin, bao gồm được phẩm dạng liposom, ví dụ, CAELYX; daunorubixin; epirubixin; idarubixin; nemorubixin; antraquinon mitoxantron và losoxantron; và podophillotoxin etoposide và teniposide. Etoposide có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ETOPOPHOS. Teniposide có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu VM 26-BRISTOL. Doxorubixin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ADRIBLASTIN hoặc ADRIAMYCIN. Epirubixin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FARMORUBICIN. Idarubixin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZAVEDOS. Mitoxantron có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu NOVANTRON.

Thuật ngữ "chất có hoạt tính vi cấu trúc hình ống" chỉ chất làm ổn định vi cấu trúc hình ống, chất làm mất ổn định vi cấu trúc hình ống và chất ức chế sự trùng hợp vi cấu trúc hình ống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các taxane, ví dụ, paclitaxel và docetaxel; các vinca alkaloid, ví dụ, vinblastin, đặc biệt là vinblastin sulfat; vincristin, đặc biệt là vincristin sulfat và vinorelbin; các discodermolide; cochicin; và epothilon và các dẫn xuất của chúng, ví dụ, epothilon B hoặc D hoặc các dẫn xuất của chúng. Paclitaxel có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, TAXOL. Docetaxel có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu TAXOTERE. Vinblastin sulfat có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu VINBLASTIN R.P. Vincristin sulfat có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FARMISTIN. Discodermolide có thể được điều chế, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 5,010,099. Cũng được bao gồm là các dẫn xuất epothilon được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 98/10121, patent Mỹ số 6,194,181, công bố đơn quốc tế số WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 và WO 00/31247. Đặc biệt được ưu tiên là epothilon A và/hoặc B.

Thuật ngữ "chất alkyl hóa", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclophosphamide, ifosfamide, melphalan hoặc nitrosoure (BCNU hoặc Gliadel). Xyclophosphamide có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví

dụ, dưới nhãn hiệu XYCLOSTIN. Ifosfamide có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HOLOXAN.

Thuật ngữ "chất ức chế histon deacetylaza" hoặc "chất ức chế HDAC" chỉ hợp chất mà ức chế histon deacetylaza và có hoạt tính chống tăng sinh. Thuật ngữ này bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 02/22577, đặc biệt là *N*-hydroxy-3-[4-[(2-hydroxyetyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)etyl]-amino]metyl]phenyl]-2*E*-2-propenamit, *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-etyl]-amino]metyl]phenyl]-2*E*-2-propenamit và các muối được dụng của nó. Thuật ngữ này còn đặc biệt bao gồm axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA).

Thuật ngữ "chất chống chuyển hóa chống ung thư" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 5-flouraxil hoặc 5-FU; capecitabin; gemcitabin; các chất loại metyl ADN, như 5-azacytidin và decitabin; methotrexat và edatrexat; và các chất đối kháng axit folic, như pemetrexed. Capecitabin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu XELODA. Gemcitabin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu GEMZAR. Thuật ngữ này còn bao gồm kháng thể đơn dòng trastuzumab mà có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HERCEPTIN.

Thuật ngữ "hợp chất platin", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carboplatin, *cis*-platin, cisplatin và oxaliplatin. Carboplatin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu CARBOPLAT. Oxaliplatin có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ELOXATIN.

Thuật ngữ "các hợp chất hướng đích/làm giảm hoạt tính protein hoặc lipit kinaza; hoặc hoạt tính protein hoặc lipit phosphataza; hoặc các hợp chất chống tạo mạch", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế protein tyrosin kinaza và/hoặc serin và/hoặc threonin kinaza hoặc các chất ức chế lipit kinaza, ví dụ,

a) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể-yếu tố phát triển thu được từ tiểu cầu (platelet-derived growth factor-receptors: PDGFR), như các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PDGFR, đặc biệt là các hợp chất mà ức chế thụ thể PDGF, ví dụ, dẫn xuất *N*-phenyl-2-pyrimidin-amin, ví dụ, imatinib, SU101, SU6668 và GFB-111;

b) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể-yếu tố phát triển nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-receptors: FGFR);

c) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể-yếu tố phát triển giống insulin I (insulin-like growth factor receptor I: IGF-IR), như các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của IGF-IR, đặc biệt là các hợp chất mà ức chế thụ thể IGF-IR, như các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 02/092599;

d) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể tyrosin kinaza Trk;

e) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể tyrosin kinaza Axl;

f) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể c-Met;

g) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể tyrosin kinaza Kit/SCFR;

h) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza C-kit - (một phần của họ PDGFR), như các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể tyrosin kinaza c-Kit, đặc biệt là các hợp chất mà ức chế thụ thể c-Kit, ví dụ, imatinib;

i) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của họ c-Abl và các sản phẩm dung hợp gen của chúng, ví dụ, BCR-Abl kinaza, như các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt

tính của các thành viên họ c-AbI và các sản phẩm dung hợp gen của chúng, ví dụ, dẫn xuất *N*-phenyl-2-pyrimidin-amin, ví dụ, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 hoặc PD173955 của ParkeDavis;

j) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của họ protein kinaza C (PKC) và Raf của serin/threonin kinaza, các thành viên của họ MEK, SRC, JAK, FAK, PDK và Ras/MAPK, hoặc họ PI(3) kinaza, hoặc họ kinaza có liên quan đến PI(3)-kinaza, và/hoặc các thành viên của họ kinaza phụ thuộc cyclin (CDK) và đặc biệt là các dẫn xuất staurosporin được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,093,330, ví dụ, midostaurin; ví dụ về các hợp chất khác bao gồm, ví dụ, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Bryostatin 1; Perifosin; Ilmofofin; RO 318220 và RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; các hợp chất isochinolin, như các hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 00/09495; FTIs; PD184352; hoặc QAN697 (chất ức chế P13K);

k) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các chất ức chế protein-tyrosin kinaza, như các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các chất ức chế protein-tyrosin kinaza bao gồm imatinib mesylat (GLEEVEC) hoặc tyrphostin. Tốt hơn là tyrphostin là hợp chất có trọng lượng phân tử thấp ($M_r < 1500$), hoặc muối được dụng của nó, đặc biệt là hợp chất được chọn từ nhóm benzylidenmalonitril hoặc nhóm hợp chất S-arylbenzenmaloniril hoặc nhóm các hợp chất hai cơ chất quinolin, đặc biệt hơn là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm Tyrphostin A23/RG-50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, chất đồng phân đối ảnh Tyrphostin B44 (+), Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556, AG957 và este adamantyl của axit adaphostin (4-[(2,5-dihydroxy-phenyl)metyl]amino}-benzoic, NSC 680410, adaphostin; và

l) các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ yếu tố phát triển biểu bì của thụ thể tyrosin kinaza (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 dưới dạng homo- hoặc hetero-dime), như các hợp chất mà hướng đích, làm

giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ yếu tố phát triển biểu bì đặc biệt là các hợp chất, các protein hoặc các kháng thể mà ức chế các thành viên của họ thụ thể tyrosin kinaza EGF, ví dụ, thụ thể EGF, ErbB2, ErbB3 và ErbB4 hoặc liên kết với EGF hoặc các phối tử có liên quan đến EGF, và đặc biệt là các hợp chất, các protein hoặc các kháng thể đơn dòng được bộc lộ một cách tổng quát và cụ thể trong công bố đơn quốc tế số WO 97/02266, ví dụ, hợp chất theo ví dụ 39, hoặc trong patent châu Âu số EP 0 564 409; công bố đơn quốc tế số WO 99/03854; patent châu Âu số EP 0520722; patent châu Âu số EP 0 566 226; patent châu Âu số EP 0 787 722; patent châu Âu số EP 0 837 063; patent Mỹ số 5,747,498; công bố đơn quốc tế số WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 và, đặc biệt là, WO 96/30347, ví dụ, hợp chất được biết là CP 358774; WO 96/33980, ví dụ, hợp chất ZD 1839; và WO 95/03283, ví dụ, hợp chất ZM105180, ví dụ, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 hoặc E7.6.3; và các dẫn xuất 7*H*-pyrolo-[2,3-*d*]pyrimidin mà được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 03/013541.

Các hợp chất chống tạo mạch khác bao gồm các hợp chất có cơ chế khác đối với hoạt tính của chúng, ví dụ, không liên quan đến sự ức chế protein hoặc lipit kinaza, ví dụ, thalidomit (THALOMID) và TNP-470.

Các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của protein hoặc lipit phosphataza là, ví dụ, các chất ức chế phosphataza 1, phosphataza 2A, PTEN hoặc CDC25, ví dụ, axit okadaic hoặc dẫn xuất của nó.

Các hợp chất mà gây ra các quá trình biệt hóa tế bào là, ví dụ, axit retinoic, α - γ - hoặc δ -tocopherol hoặc α - γ - hoặc δ -tocotrienol.

Thuật ngữ chất ức chế xyclooxygenaza, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, các chất ức chế Cox-2, axit 2-arylamino-phenylaxetic được thế 5-alkyl và các dẫn xuất, như celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib hoặc axit 5-alkyl-2-arylamino-phenylaxetic, ví dụ, axit 5-metyl-2-(2'-clo-6'-floanilino)phenyl axetic hoặc lumiracoxib.

Thuật ngữ "bisphosphonat", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit etridronic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic và zoledronic. "Axit etridronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu DIDRONEL. "Axit clodronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu BONEFOS. "Axit tiludronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu SKELID. "Axit pamidronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu AREDIA™. "Axit alendronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FOSAMAX. "Axit ibandronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu BONDRANAT. "Axit risedronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ACTONEL. "Axit zoledronic" có thể được dùng, ví dụ, dưới dạng như là nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZOMETA.

Thuật ngữ "chất ức chế mTOR" chỉ hợp chất mà ức chế đích rapamycin của động vật có vú (mTOR) và có hoạt tính chống tăng sinh, như sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 và ABT578.

Thuật ngữ "chất ức chế heparanaza", như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế sự thoái biến heparin sulphat. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PI-88.

Thuật ngữ "chất cải biến đáp ứng sinh học", như được sử dụng ở đây, chỉ lymphokin hoặc các interferon, ví dụ, interferon γ .

Thuật ngữ "chất ức chế các chất đồng dạng sinh khối u Ras", ví dụ, H-Ras, K-Ras hoặc N-Ras, như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính sinh khối u của Ras, ví dụ, "chất ức chế farnesyl transferaza", ví dụ, L-744832, DK8G557 hoặc R115777 (Zarnestra).

Thuật ngữ "chất ức chế telomeraza", như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của telomeraza. Các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của telomeraza đặc biệt là các hợp chất mà ức chế thụ thể telomeraza, ví dụ, telomestatin.

Thuật ngữ "chất ức chế methionin aminopeptidaza", như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của methionin aminopeptidaza. Các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của methionin aminopeptidaza là, ví dụ, bengamit hoặc dẫn xuất của nó.

Thuật ngữ "chất ức chế proteasom", như được sử dụng ở đây, chỉ các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của proteasom. Các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của proteasom bao gồm, ví dụ, PS-341 và MLN 341.

Thuật ngữ "chất ức chế chất nền metalloproteinaza" hoặc "chất ức chế MMP", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế collagen peptidomimetic và nonpeptidomimetic, các dẫn xuất tetracyclin, ví dụ, chất ức chế hydroxamat peptidomimetic batimastat và chất tương tự có sinh khả dụng dùng qua đường miệng của nó marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B hoặc AAJ996.

Thuật ngữ "các chất được sử dụng để điều trị các bệnh lý huyết học ác tính", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế tyrosin kinaza giống FMS, ví dụ, các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza giống FMS (Flt-3R); interferon, 1- β -D-arabinofuransylxytosin (ara-c) và bisulfan; và các chất ức chế ALK, ví dụ, các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế kinaza u lympho tự phát.

Các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza giống FMS (Flt-3R) đặc biệt là các hợp chất, các protein hoặc các kháng thể mà ức chế các thành viên của họ thụ thể kinaza Flt-3R, ví dụ, PKC412, midostaurin, dẫn xuất staurosporin, SU11248 và MLN518.

Thuật ngữ "các chất ức chế HSP90", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất mà hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90; làm thoái biến, hướng đích, làm giảm hoặc ức chế các protein khách hàng HSP90 qua con đường ubiquitin proteasom. Các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90 đặc biệt là các hợp chất, các protein hoặc các kháng thể mà ức chế hoạt tính ATPaza của HSP90, ví dụ,

17-allylamino,17-demetoxygeldanamycin (17AAG), dẫn xuất geldanamycin, các hợp chất có liên quan đến geldanamycin khác, radicicol và các chất ức chế HDAC.

Thuật ngữ "các kháng thể chống tăng sinh", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (kháng CD40) và kháng thể 2C4. Thuật ngữ kháng thể chỉ, ví dụ, kháng thể đơn dòng nguyên vẹn, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ ít nhất hai kháng thể nguyên vẹn, và các mảnh kháng thể miễn là chúng có hoạt tính sinh học mong muốn.

Để điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với các liệu pháp điều trị bệnh bạch cầu chuẩn, đặc biệt là kết hợp với các liệu pháp điều trị được dùng để điều trị bệnh AML. Cụ thể là, các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với, ví dụ, các chất ức chế farnesyl transferaza và/hoặc các thuốc khác hữu dụng để điều trị bệnh AML, như Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantron, Idarubicin, Carboplatinum và PKC412.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng kết hợp một cách thuận tiện với nhau hoặc kết hợp với các dược chất khác, đặc biệt là các chất chống sốt rét khác. Các chất chống sốt rét này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, proguanil, chlorproguanil, trimethoprim, cloquin, mefloquin, lumefantrin, atovaquon, pyrimetamin-sulfadoxin, pyrimetamin-dapson, halofantrin, quinin, quinidin, amodiaquin, amopyroquin, sulphonamid, artemisinin, arteflen, artemether, artesunat, primaquin, NO hít, L-arginin, Dipropylentri-amin NONOat (chất cho NO), Rosigliton (chất chủ vận PPAR γ), than hoạt tính, Erythropoietin, Levamisol, và pyronaridin.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng một cách thuận tiện kết hợp với nhau hoặc kết hợp với các dược chất khác, như được dùng để điều trị bệnh Leishmania, bệnh trypanosoma, bệnh toxoplasma và bệnh ấu trùng sán dây lợn ở não. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cloquin sulfat, atovaquon-proguanil, artemether-lumefantrin, quinin-sulfat, artesunat, quinin, doxycyclin, clindamycin, meglumin antimoniat, natri stibogluconat, miltefosin, ketoconazol, pentamidin, amphotericin B (AmB), liposomal-AmB, paromomycin, eflornithin,

nifurtimox, suramin, melarsoprol, prednisolon, benznidazol, sulfadiazin, pyrimetamin, clindamycin, trimetopim, sulfametoxazol, azitromycin, atovaquon, dexametason, praziquantel, albendazol, beta-lactam, floquinolon, macrolit, aminoglycosit, sulfadiazin và pyrimetamin.

Cấu trúc của các hoạt chất này được xác định bằng mã số, tên chung hoặc tên thương mại có thể được lấy từ ấn bản hiện tại của tài liệu chuẩn "The Merck Index" hoặc từ cơ sở dữ liệu, ví dụ, các patent quốc tế, ví dụ, các công bố IMS quốc tế.

Các hợp chất nêu trên, mà có thể được dùng kết hợp với hợp chất có công thức (I), có thể được điều chế và được dùng như được mô tả trong lĩnh vực này, như trong các tài liệu nêu trên.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng kết hợp một cách thuận lợi với các quy trình chữa bệnh đã biết, ví dụ, việc dùng hormon hoặc đặc biệt là quy trình xạ trị.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng một cách đặc biệt như là các chất gây cảm thụ bức xạ, đặc biệt là để điều trị các khối u mà có độ nhạy kém đối với liệu pháp xạ trị.

Thuật ngữ "kết hợp" chỉ kết hợp cố định dưới dạng một đơn vị liều, hoặc kit gồm các phần để dùng kết hợp trong đó hợp chất có công thức (I) và dược chất kết hợp có thể được dùng độc lập với nhau tại cùng thời điểm hoặc tách biệt nhau trong các khoảng thời gian mà đặc biệt cho phép các chất kết hợp thể hiện tác dụng cộng tác, ví dụ, tác dụng hiệp đồng, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Thuật ngữ "dùng đồng thời" hoặc "dùng kết hợp" hoặc thuật ngữ tương tự được dùng ở đây có nghĩa là bao gồm việc dùng các chất kết hợp chọn lọc cho một đối tượng cần dùng (ví dụ, bệnh nhân), và được dự tính là bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất không nhất thiết là được dùng bằng cùng một đường dùng hoặc cùng một thời điểm. Thuật ngữ "hỗn hợp được lý" như được sử dụng ở đây chỉ sản phẩm mà thu được từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả hỗn hợp cố định và hỗn hợp không cố định của các hoạt chất. Thuật ngữ "hỗn hợp cố định" chỉ các hoạt chất, ví dụ, hợp chất có công thức I và chất kết hợp với nó, đều được dùng cho bệnh nhân đồng thời dưới dạng thực thể hoặc liều duy nhất. Thuật ngữ "hỗn hợp không cố định" chỉ các hoạt chất, ví dụ, hợp

chất có công thức (I) và chất kết hợp với nó, đều được dùng cho bệnh nhân dưới dạng các thực thể riêng biệt đồng thời, cùng một lúc hoặc lần lượt mà không có giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này cung cấp lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Thuật ngữ “hỗn hợp không cố định” cũng áp dụng cho các liệu pháp hỗn hợp, ví dụ, dùng ba hoặc nhiều hoạt chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chi tiết thử nghiệm:

Các ví dụ dưới đây được dự tính là để minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi sáng chế. Nhiệt độ là độ Celsius. Nếu không có quy định khác, tất cả các quá trình bay hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, thường là nằm trong khoảng từ 15mmHg đến 100mmHg (= 20-133mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối cùng, các chất trung gian và các hợp chất ban đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích chuẩn, ví dụ, phương pháp vi phân tích và đặc tính quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là các chữ thông thường trong lĩnh vực.

Tất cả các hợp chất ban đầu, các chất phản ứng, các axit, các bazơ, các chất loại nước, các dung môi, và các chất xúc tác được dùng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã được người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ được người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như được thể hiện trong các ví dụ dưới đây.

Các chữ viết tắt

ACN	axetonitril
AcOH	axit axetic
aq.	Nước
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl

Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
tBu	<i>tert</i> -butyl
tBuOH	<i>tert</i> -butanol
BrettPhos	2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2'-4'-6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl
br s	tín hiệu đơn rộng
COMU	(1-xyano-2-etoxy-2-oxoethylidenaminooxy)dimetylamino-morpholino-carbenium hexaflophosphat
conc.	đặc
d	ngày
d	tín hiệu đôi
dd	tín hiệu đôi kép
dba	dibenzylidenaxeton
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DEAD	dietyl azodicarboxylat
DEAP	dietylaminopyridin
DIPEA	diisopropyletylamin
DMF	dimetylformamit
DMME	dimetoxymetan
DMSO	dimetylsulfoxit
DPPA	diphenylphosphoryl azit
DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
EDC	1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua
eq.	đương lượng

ESI	ion hóa phun điện tử
Et ₃ N	trietylamin
Et ₂ O	dietylete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
h	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	<i>O</i> -(1H-benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexaflophosphat
HMDS	hexametyldisilazan
HOBT	1-hydroxy-benztriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA	isopropanol
LCMS	sắc ký lỏng với đo phổ khối
mCPBA	axit <i>meta</i> -cloperoxybenzoic
MeOH	metanol
m	đa tín hiệu
min	phút
MS	phổ khối
mw	vi sóng
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
NaOtBu	natri tert-butoxit
NP	pha thuận
OBD	mật độ đậm tối ưu

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibenzylidenacetone)dipaladi
PL- HCO_3 MP SPE	hộp bicacbonat trên nền polyme để loại bỏ axit
prep.	điều chế
PPh_3	triphenylphosphin
q	tín hiệu tư
Rac-BINAP	racemic 2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
RP	pha đảo
R_t	thời gian lưu
rt	nhiệt độ trong phòng
RuPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-di-isopropoxy-1,1'-biphenyl
sat.	bão hòa
SCX-2	polystyren rỗng lớn axit sulfonic trên nền polyme
soln.	dung dịch
t	tín hiệu ba
TBME	<i>tert</i> -butyl methyl ete
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimetylsilylclorua
Tetramethyl- <i>t</i> -butyl-XPhos	2-di- <i>t</i> -butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

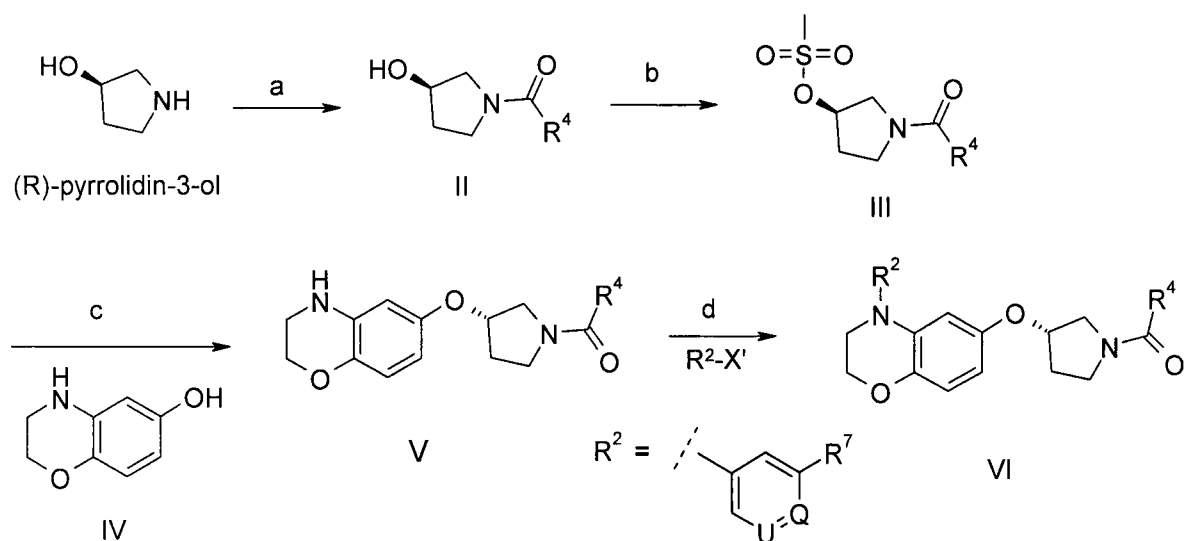
Pd[RuPhos] (2-dicyclohexylphosphino-2' 6'-diisopropyl-1 1'-biphenyl)(2-(2-aminoethyl)phenyl)paladi(II)

Thiết bị vi sóng được sử dụng là Biotage Initiator®

Tất cả các hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng AutoNom.

Điều chế các hợp chất theo ví dụ – Quy trình chung

Sơ đồ 1



a) (R)-pyrrolidin-3-ol và clorua axit có công thức $R^4C(O)Cl$ hoặc axit carboxylic có công thức $R^4C(O)OH$ được phản ứng với nhau để điều chế amit có công thức chung II. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng có nhiều cách để điều chế amit. Ví dụ, xem tài liệu Mantalbeti, C.A.G.N và Falqu, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo nêu trong đó. Các phương pháp chung i – ii dưới đây được sử dụng.

i. Dung dịch axit carboxylic và DMF (1 đương lượng) trong DCM được xử lý bằng oxalyl clorua (1,5 đương lượng) trong 1 giờ ở $3^\circ C$. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DCM và bổ sung vào dung dịch (R)-pyrrolidin-3-ol hydroclorua (1,0 đương lượng) và Et_3N (2,5 đương lượng) trong DCM ở $3^\circ C$. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở $3^\circ C$ trong 1 giờ, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được xử lý bằng EtOAc và lọc. Rửa cặn thu được bằng EtOAc, và dịch lọc gom lại được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh.

ii. Dung dịch clorua axit trên thị trường (1,0 đương lượng) trong DCM được bổ sung vào dung dịch (R)-pyrrolidin-3-ol hydroclorua (1,0 đương lượng) và Et₃N (2,5 đương lượng) trong DCM ở 3°C. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được ở 3°C trong 1 giờ, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được xử lý bằng EtOAc và lọc. Rửa cặn thu được bằng EtOAc, và dịch lọc gom lại được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh.

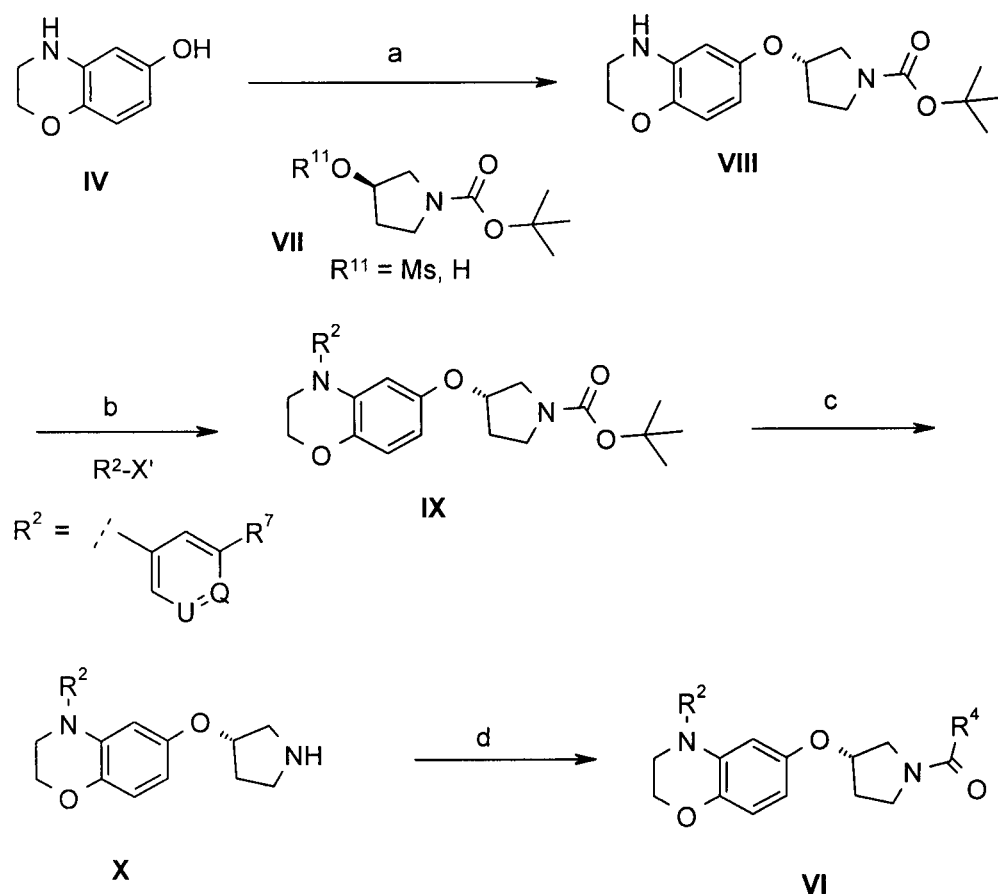
Các điều kiện thông thường cho phản ứng tạo ra liên kết amit được minh họa trong phần B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit dưới đây.

b) Các mesylat của các hợp chất có công thức chung II được điều chế bằng các điều kiện thông thường, tốt hơn là bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức II với metan sulfonyl clorua (2 đương lượng) và Et₃N (2 đương lượng) trong DCM ở 0°C.

c) Các hợp chất có công thức chung V được điều chế bằng cách cho 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol có công thức IV phản ứng với các hợp chất có công thức chung III với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ phân cực như DMF trong điều kiện khí trơ ở 50°C. Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

d) Phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig giữa hợp chất có công thức V và aryl halogenua có công thức chung R²-X' trong đó X'=bromo hoặc iodo được thực hiện trong điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như, tốt hơn là, Pd₂(dba)₃/2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl hoặc Pd₂(dba)₃/2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-biphenyl hoặc bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi và bazơ, như, tốt hơn là, NaOtBu, và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, toluen. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C, tốt hơn là ở 110°C và tốt hơn là được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon. Các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường cho phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig được minh họa trong phần A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald dưới đây.

Sơ đồ 2



a) (S)-tert-butyl 3-((3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (hợp chất có công thức VIII) được điều chế bằng cách cho 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol có công thức IV phản ứng với hợp chất có công thức chung VII theo một trong số các phương pháp sau 1) với X=mesylat, các hợp chất có công thức IV và VII được phản ứng với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ phân cực DMF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ trong phòng ii) với X = H, các hợp chất có công thức chung IV và VII được phản ứng bằng cách sử dụng các điều kiện Mitsunobu thông thường, tốt hơn là sử dụng Ph_3P (1,4 đương lượng) và DEAD (1,4 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ tốt hơn là 70°C . Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

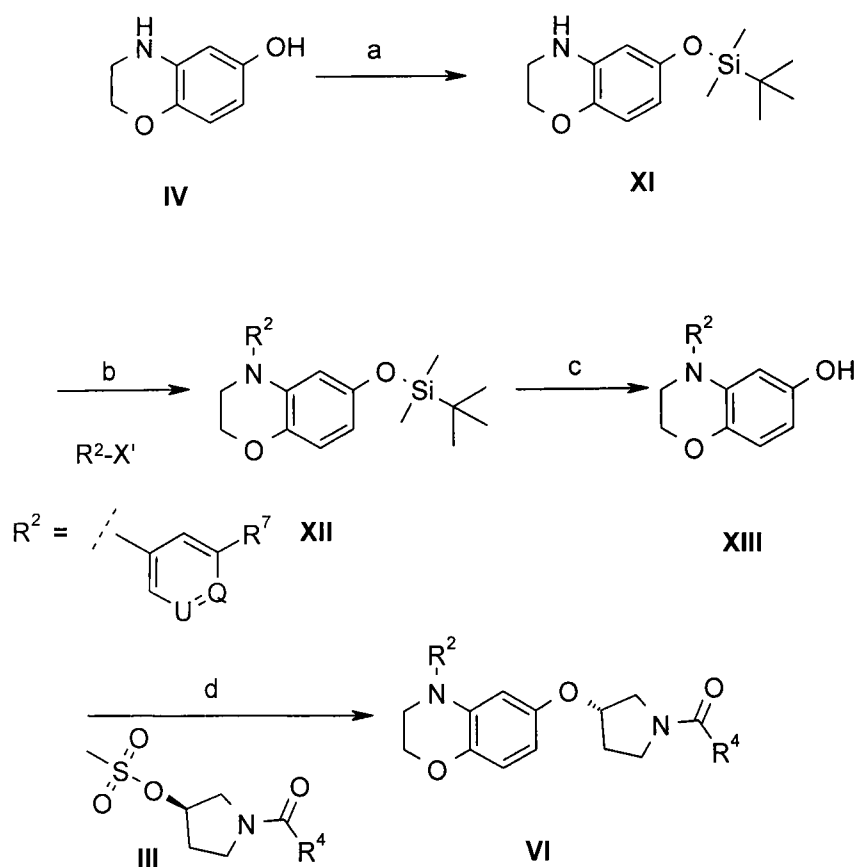
b) Phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig giữa hợp chất có công thức VIII và aryl halogenua có công thức chung R^2-X' trong đó X' =bromo hoặc iodo được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc

tác Pd/phối tử như tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{rac})\text{-BINAP}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{rac})\text{-BINAP}$ hoặc bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi và bazơ, như, tốt hơn là, NaOtBu , Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4 và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, toluen, dioxan hoặc THF. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 120°C và tốt hơn là được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện thông thường cho phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig được minh họa trong phần A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald dưới đây.

c) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC của các hợp chất có công thức chung IX được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là, axit triflo-axetic và dung môi hữu cơ, tốt hơn là DCM. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

d) Hợp chất có công thức chung X và clorua axit có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ hoặc axit carboxylic có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ được phản ứng với nhau để điều chế amit có công thức chung VI sử dụng các điều kiện liên hợp amit thông thường: ngoài các phương pháp được mô tả trên Sơ đồ 1, bước a) các chất phản ứng liên hợp được ưu tiên là HBTU, HOBt/EDC, COMU/DIPEA. Các phản ứng liên hợp được thực hiện trong dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, DMF hoặc DCM và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng tạo ra liên kết amit được minh họa trong phần B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit dưới đây.

Sơ đồ 3



a) 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol có công thức IV được bảo vệ O bằng cách sử dụng quy trình silyl hóa chuẩn, sử dụng chất silyl hóa, tốt hơn là TBDMSCl và bazơ, tốt hơn là NaH, trong dung môi hữu cơ, tốt hơn là THF ở nhiệt độ trong phòng.

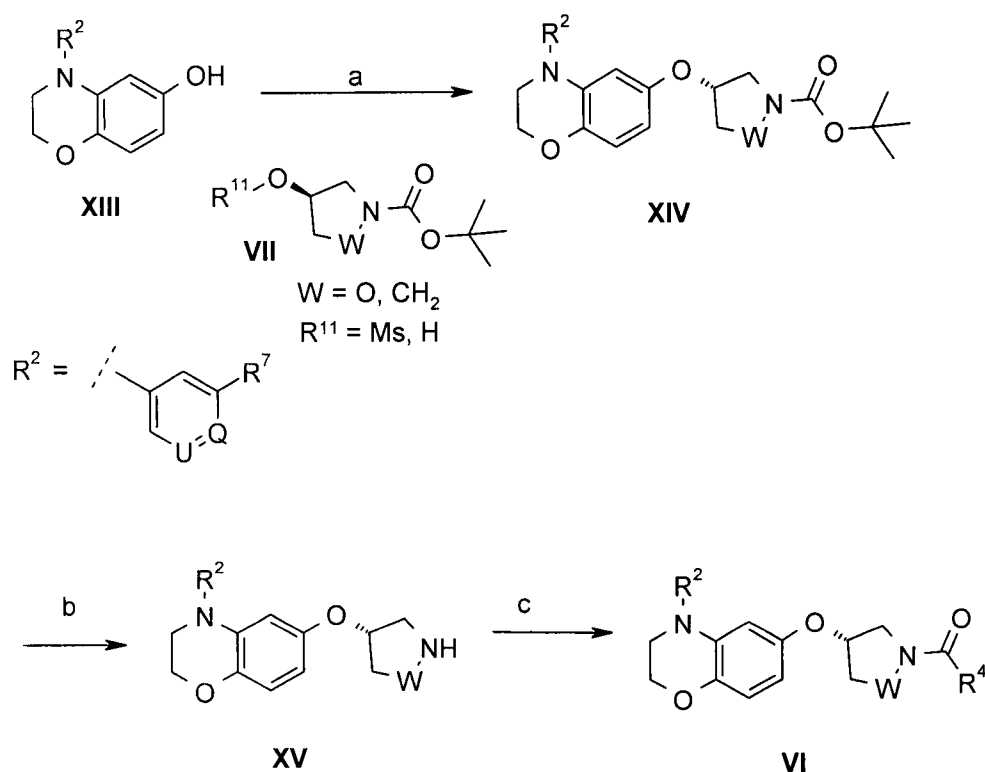
b) phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig giữa hợp chất có công thức XI và aryl halogenua có công thức chung R^2-X' trong đó X' =bromo hoặc iodo được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như, tốt hơn là, $Pd_2(dba)_3/X-Phos$, $Pd_2(dba)_3/diisopropylphosphino-2',4',6'$ -triisopropylbiphenyl hoặc bis(tri-*t*-butylphosphin)-paladi và bazơ, như, tốt hơn là, NaOtBu và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, toluen. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110 đến 140°C và tốt hơn là được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon. Điều kiện thông thường đối với phản ứng liên hợp

ngang Buchwald-Hartwig được minh họa trong phần A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald dưới đây.

c) Phản ứng khử bảo vệ *O*-TBDMS của các hợp chất có công thức chung XII được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ thông thường sử dụng, tốt hơn là, TBAF và dung môi hữu cơ, tốt hơn là THF. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

d) Các hợp chất có công thức chung XIII được kết hợp với mesylat có công thức chung III sử dụng bazơ thích hợp như, tốt hơn là, natri hydrua (NaH) hoặc K_2CO_3 và dung môi hữu cơ phân cực như DMF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao tới $100^\circ C$. Các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

Sơ đồ 4



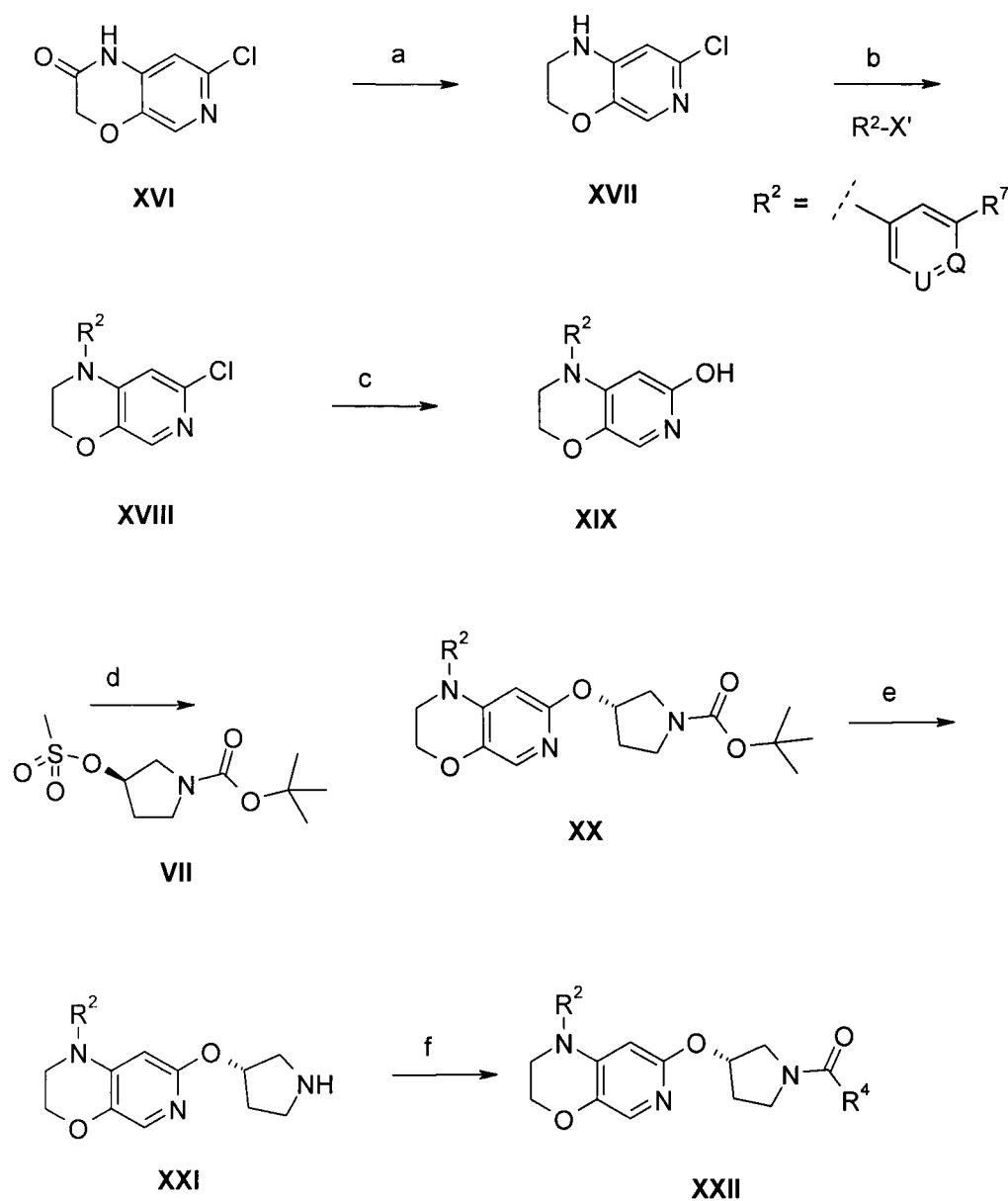
a) Các hợp chất có công thức chung XIII (được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 3) được cho phản ứng với các hợp chất có công thức chung VII theo một trong số các phương pháp sau 1) với $X=mesylat$, các hợp chất có công thức chung XIII và VII được phản ứng với nhau với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH) và dung

môi hữu cơ phân cực DMF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ trong phòng ii) với $X = H$, các hợp chất có công thức chung XIII và VII được phản ứng với nhau sử dụng các điều kiện Mitsunobu thông thường, tốt hơn là sử dụng Ph_3P (1,4 đương lượng) và DEAD (1,4 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ tốt hơn là $70^{\circ}C$. Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

b) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là, axit triflo-acetic và dung môi hữu cơ tốt hơn là CH_2Cl_2 . Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

c) Phản ứng tạo ra liên kết amit được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức chung XV và clorua axit có công thức $R^4C(O)Cl$ hoặc axit carboxylic có công thức $R^4C(O)OH$ để tạo ra amit có công thức chung VI; các điều kiện kết hợp liên kết amit thông thường, như được mô tả trên sơ đồ 1, bước a) được sử dụng. Ngoài các phương pháp được mô tả trên sơ đồ 1, bước a), liên hợp axit carboxylic sử dụng HOBt/EDC hoặc liên hợp sử dụng cloformat hoặc carbamic clorua được sử dụng. Các phản ứng liên hợp này được thực hiện trong dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, DMF hoặc DCM và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng tạo ra liên kết amit được minh họa trong phần B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit dưới đây.

Sơ đồ 5



a) 7-Clo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin có công thức XVII được điều chế từ 7-clo-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-2-on có công thức XVI theo phương pháp khử thông thường, sử dụng chất khử tốt hơn là $BH_3 \cdot THF$ và dung môi tốt hơn là THF. Hợp chất có công thức XVI có thể được điều chế bằng phản ứng nitro hóa 2-clo-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)pyridin-1-oxit, sau đó bằng phản ứng khử và tạo vòng.

b) Phản ứng liên hợp ngang giữa hợp chất có công thức XVII và aryl halogenua có công thức chung R^2-X' trong đó X' =bromo hoặc iodo được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như,

tốt hơn là, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, và bazơ, như, tốt hơn là, Cs_2CO_3 và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, dioxan. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 100°C và có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig được minh họa trong phần A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald dưới đây.

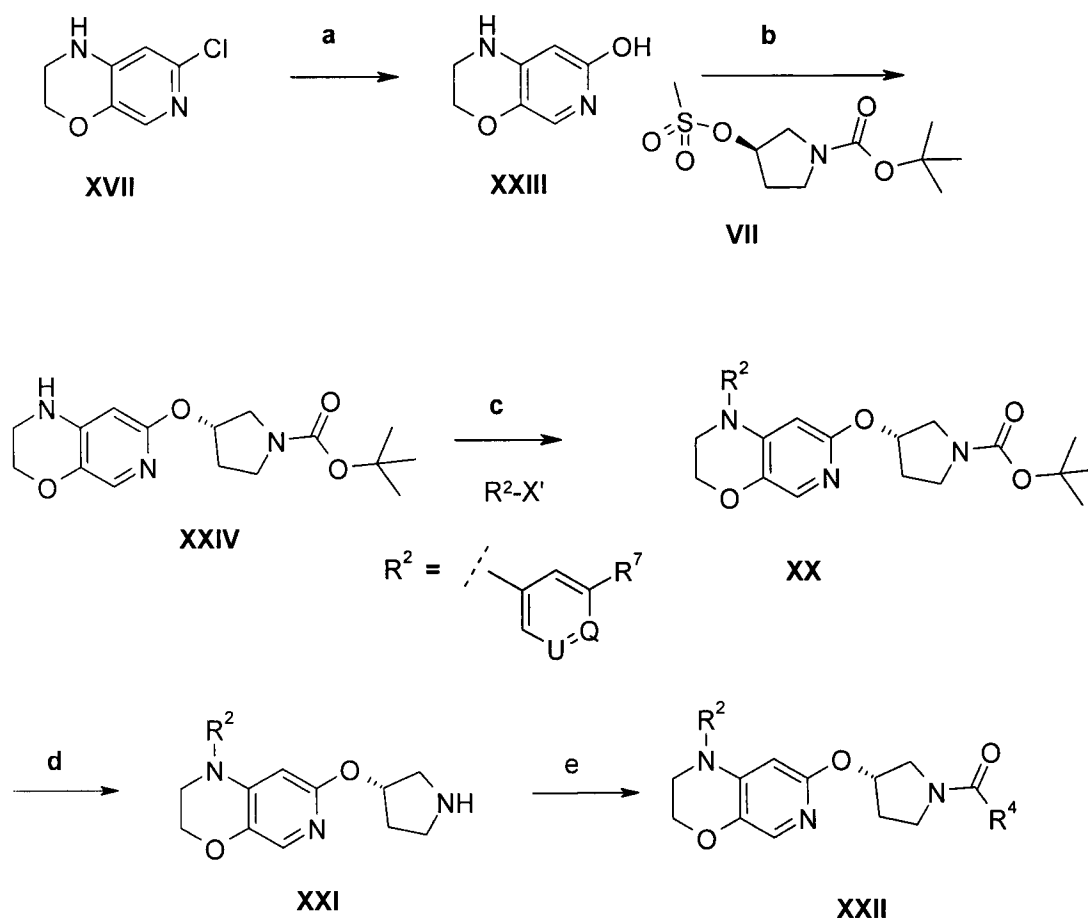
c) Phản ứng hydroxyl hóa hợp chất có công thức XVIII được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch nước KOH và hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như, tốt hơn là, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{tetramethyl-tert-butyl-Xphos}$ và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, dioxan. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 100°C . Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon.

d) Phản ứng liên hợp hợp chất có công thức chung XIX với hợp chất có công thức chung VII được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH , Cs_2CO_3 , K_2CO_3) và dung môi hữu cơ phân cực như DMF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ tốt hơn là $60\text{-}80^\circ\text{C}$. Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

e) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là, axit triflo-acetic và dung môi hữu cơ tốt hơn là CH_2Cl_2 . Tốt hơn là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

f) Phản ứng tạo ra liên kết amit được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức chung XXI và clorua axit có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ hoặc axit carboxylic có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ để điều chế amit có công thức chung XXII; sử dụng các điều kiện liên hợp liên kết amit thông thường, như được mô tả trên sơ đồ 1, bước a), ngoài ra, việc liên hợp các axit carboxylic sử dụng HOBt/EDC cũng được áp dụng. Các phản ứng liên hợp này được thực hiện trong dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, DMF hoặc DCM và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng tạo ra liên kết amit được minh họa trong phần B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit dưới đây.

Sơ đồ 6



a) Phản ứng hydroxyl hóa 7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin có công thức XVII để tạo ra 2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol có công thức XXIII được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch nước KOH và hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như, tốt hơn là, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{tetrametyl-tert-butyl-Xphos}$ và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, dioxan. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 100°C . Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon.

b) Phản ứng liên hợp hợp chất có công thức XXIII với mesylat có công thức VII được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ phân cực như DMF trong điều kiện khí trơ ở nhiệt độ tốt hơn là 80°C . Các điều kiện thông thường cho các phản ứng này được minh họa trong phần C) Các điều kiện đưa vào mạch bên dưới đây.

c) Phản ứng liên hợp ngang giữa hợp chất có công thức XXIV và aryl halogenua có công thức chung R^2-X' trong đó $X'=\text{bromo}$ hoặc iodo được thực hiện trong các điều

kiện Buchwald-Hartwig thông thường sử dụng hỗn hợp chất xúc tác Pd/phối tử như, tốt hơn là, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{rac})\text{-BINAP}$, và bazơ, như, tốt hơn là, Cs_2CO_3 hoặc NaOtBu và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, dioxan hoặc toluen. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ khoảng 100°C và có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng liên hợp ngang Buchwald-Hartwig được minh họa trong phần A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald dưới đây.

d) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC được thực hiện trong điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là, axit triflo-acetic và dung môi hữu cơ tốt hơn là CH_2Cl_2 . Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

e) Phản ứng tạo ra liên kết amit được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức chung XXI và clorua axit có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ hoặc axit carboxylic có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ để điều chế amit có công thức chung XXII; sử dụng các điều kiện liên hợp liên kết amit thông thường, như được mô tả trên sơ đồ 1, bước a) hoặc áp dụng phản ứng liên hợp axit carboxylic sử dụng HBTU, HOBt/EDC hoặc HATU. Các phản ứng liên hợp này được thực hiện trong dung môi hữu cơ như, tốt hơn là, DMF hoặc DCM và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng cách sắc ký pha thuận hoặc pha đảo. Các điều kiện thông thường đối với phản ứng tạo ra liên kết amit được minh họa trong phần B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit dưới đây.

Thông tin sắc ký chung

Phương pháp LCMS M1 (Rt_{M1})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 50 mm

Loại cột HPLC: Acquity UPLC HSS T3, $1,8\mu\text{m}$

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,05% thể tích + amoni axetat 3,75mM; B) ACN + axit formic 0,04% thể tích

Gradien HPLC: 2 - 98% B trong 1,4 phút, 98% B trong 0,45 phút, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 50°C

Phương pháp LCMS M2 (Rt_{M2})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18, 2,7µm

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + axit formic 0,05% thể tích + amoni axetat 3,75mM; B) ACN + axit formic 0,04% thể tích

Gradient HPLC: 2 - 98% B trong 1,4 phút, 0,75 phút 98% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 50°C

Phương pháp LCMS M3 (Rt_{M3})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18, 2,7µm

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + axit formic 0,05% thể tích + amoni axetat 3,75mM; B) ACN + axit formic 0,04% thể tích

Gradient HPLC: 2 - 98% B trong 8,5 phút, 1 phút 98% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 50°C

Phương pháp LCMS M4 (Rt_{M4})

Kích thước cột HPLC: 4,6 x 50 mm

Loại cột HPLC: SunFire C18, 5µm

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + TFA 0,1% thể tích, B) ACN + TFA 0,1% thể tích

Gradient HPLC: 5 - 100% B trong 8,0 phút B, tốc độ dòng = 2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 40°C

Phương pháp LCMS M5 (Rt_{M5})

Kích thước cột HPLC: 0,46x25 cm

Loại cột HPLC: Chiralcel OJ-H (1189)

Dung môi rửa giải HPLC EtOH/MeOH 60:40

Gradient HPLC: hệ dung môi cố định, tốc độ dòng=0,5ml/phút

Bộ dò: UV 220 nm

Phương pháp LCMS M6 (R_{tM6})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18, 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + 0,05% TFA, B) ACN + 0,04% TFA

Gradient HPLC: 2 - 98% B trong 1,4 phút, 0,75 phút 98% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 50°C

Phương pháp LCMS M7 (R_{tM7})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18, 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + 0,05% TFA, B) ACN + 0,04% TFA

Gradient HPLC: 10 - 95% B trong 3,0 phút, 1 phút 95% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 50°C

Phương pháp LCMS M8 (R_{tM8})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B) axetonitril + axit formic 0,04%

Gradient HPLC: 10 - 95% B trong 3,0 phút, tốc độ dòng = 1,2 ml/phút

Phương pháp LCMS M9 (R_{tM9})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B) axetonitril + axit formic 0,04%

Gradient HPLC: 10% B từ 0,0 đến 0,5 phút sau đó từ 0,5 phút đến 3,0 phút gradient 10 - 95% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Phương pháp LCMS M10 (Rt_{M10})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 50 mm

Loại cột HPLC: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,1% thể tích, B) axetonitril

Gradient HPLC: 20 - 25% B trong 1,00 phút, sau đó 25 - 95% B trong 3,20 phút, sau đó 95 - 100% B trong 0,10 phút, sau đó 100% trong 0,20 phút, tốc độ dòng = 0,7ml/phút

Phương pháp LCMS M11 (Rt_{M11})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 50 mm

Loại cột HPLC: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,1% thể tích, B) axetonitril

Gradient HPLC: 5 - 10% B trong 1,00 phút, sau đó 10 - 90% B trong 3,00 phút, sau đó 90 - 100% B trong 0,10 phút, sau đó 100% trong 0,40 phút, tốc độ dòng = 0,7ml/phút

Phương pháp LCMS M12 (Rt_{M12})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + TFA 0,1% thể tích, B) axetonitril

Gradient HPLC: 10-95% B trong 1,7 phút và tốc độ dòng 1,2mL/phút và sau đó 95% B trong 0,7 phút, tốc độ dòng = 1,4mL/phút.

Phương pháp LCMS M13 (R_{tM13})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B) axetonitril + axit formic 0,04%

Gradien HPLC: 10-95% B trong 3,7 phút, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Phương pháp LCMS M14 (R_{tM14})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 30 mm

Loại cột HPLC: Ascentis Express C18, 2,7 μ m

Dung môi rửa giải HPLC A) nước + axit formic 0,05% + amoni axetat 3,75mM, B) axetonitril + axit formic 0,04%

Gradien HPLC: 10-95% B trong 1,5 phút, 1 phút 95% B, tốc độ dòng = 1,2ml/phút

Phương pháp LCMS M15 (R_{tM15})

Kích thước cột HPLC: 0,46x25 cm

Loại cột HPLC: Chiralcel OD-H (1194)

Dung môi rửa giải HPLC Hexan/EtOH 50:50 + 0,05% DEA

Gradien HPLC: hệ dung môi cố định, tốc độ dòng = 0,5ml/phút

Bộ dò: UV 220 nm

Phương pháp LCMS M16 (R_{tM16})

Kích thước cột HPLC: 2,1 x 50 mm

Loại cột HPLC: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 μ m

Dung môi rửa giải HPLC: A) nước + axit formic 0,05% thể tích + amoni axetat 3,75mM; B) ACN + axit formic 0,04% thể tích

Gradien HPLC: 5-98% B trong 1,4 phút, 98% B trong 0,4 phút, tốc độ dòng = 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột HPLC: 60°C

Nhiều xạ bột tia X

Thiết bị đo:

Phương pháp X1

Thiết bị	Bruker D8 GADDS Discover
Bức xạ	CuK α (40 kV, 40 mA)
Bộ dò	bộ dò HI-STAR Area
Khoảng quét	6°-39° (trị số 2 theta)

Xác định điểm nóng chảy:

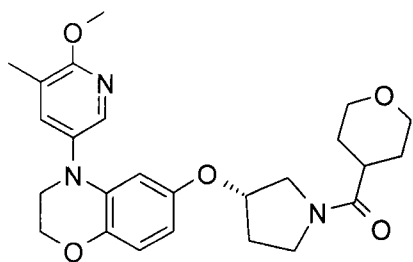
Điểm nóng chảy được xác định bằng cách đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (Differential Scanning Calorimetry: DSC). DSC được ghi trên thiết bị TA DSC Q2000 sử dụng tốc độ gia nhiệt 10°C/phút. Mẫu khoảng 0,6mg được cân và đưa vào đĩa cân chuẩn bằng nhôm (đĩa cân + nắp, TA 900786.901, 900779.901). Thiết bị này được vận hành bằng cách sử dụng phần mềm Thermal Advantage Q-Series V.2.6.0.367 và phần mềm Thermal Advantage V4.6.9. Các biến cố nhiệt được mô tả bằng cách sử dụng phần mềm Universal Analysis V4.3A Build 4.3.0.6. Các mẫu được đo so với đĩa cân mẫu không có lỗ chốt. Mẫu được xử lý theo phương thức dưới đây:

Bước 1: làm cân bằng ở 0°C

Bước 2: gia nhiệt từ từ 10°C/phút đến 300°C

Điều chế các hợp chất theo ví dụ

Nếu được cho rằng các hợp chất được điều chế theo cách đã được mô tả cho ví dụ trước đó thì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng thời gian phản ứng, số đương lượng chất phản ứng và nhiệt độ phản ứng có thể được thay đổi đối với mỗi phản ứng cụ thể, và tuy vậy có thể cần hoặc mong muốn là thực hiện các điều kiện xử lý hoặc tinh chế khác.



Ví dụ A1: (S)-3-((4-(6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon (theo sơ đồ 1)

a1) (R)-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon

Dung dịch được khuấy chứa axit tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic (Số đăng ký CAS 5337-03-1) (0,200g, 1,537mmol) và DMF (0,012ml, 0,154mmol) trong DCM (3ml) được xử lý bằng oxalyl clorua (0,202ml, 2,305mmol) ở 3°C. Sau 1 giờ ở 3°C, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó hòa tan cạn thu được trong DCM (2ml), và bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (R)-pyrrolidin-3-ol hydroclorua (số đăng ký CAS 104706-47-0) (0,190g, 1,537mmol), Et₃N (0,535ml, 3,84mmol) trong DCM (3ml) ở 3°C. Sau 1 giờ ở 3°C, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Cạn thu được được xử lý bằng EtOAc (10ml) và lọc. Rửa cạn thu được bằng EtOAc, và dịch lọc gom lại được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient DCM/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,61-4,50 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,77-3,40 (m, 6H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 3H).

Phương pháp khác a2: thay vì điều chế clorua axit tại chỗ, sử dụng clorua axit có bán trên thị trường như propanoyl clorua (số đăng ký CAS 79-03-8).

b1) (R)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat

Dung dịch được khuấy chứa (R)-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon (0,245g, 1,230mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng Et₃N (0,343ml, 2,459mmol) và metansulfonyl clorua (0,192ml, 2,459mmol) ở 0°C. Sau 1

giờ ở 0°C, bổ sung nước (20ml) vào. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa (20ml), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách nghiền bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,40-5,29 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 3H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 3H), 2,70-2,10 (m, 3H), 2,02-2,87 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H).

c1) (S)-(3-((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon

Dung dịch được khuấy chứa 3,4-dihydro-2H-benzoxazin-6-ol (số đăng ký CAS 26021-57-8) (0,140g, 0,926mmol) trong DMF (3ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,445g, 1,111mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung (R)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yl metansulfonat (0,283g, 1,019mmol). Đậy nắp lọ và gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong EtOAc (50ml), và bổ sung nước (50ml) vào. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa (20ml), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient DCM/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình màu xám.

HPLC Rt_{M10} = 2,07 phút; ESIMS: 333 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,55-6,50 (m, 1H), 6,15-6,11 (m, 1H), 6,07-6,00 (m, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,90-3,22 (m, 10H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 4H).

d1) (S)-(3-((4-(6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon

Dung dịch được khuấy chứa (S)-(3-((3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon (0,050g, 0,150mmol) trong

toluen (1ml) được xử lý bằng 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (số đăng ký CAS 760207-87-2) (0,030g, 0,150mmol), NaOtBu (0,022g, 0,226mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (số đăng ký CAS 247940-06-3) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,004g, 0,005mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Đậy nắp lọ phản ứng và gia nhiệt đến 110°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient xyclohexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

HPLC R_{tM10} = 2,85 phút; ESIMS: 454 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,80-3,40 (m, 8H), 2,85-2,60 (m, 1H), 2,25-1,91 (m, 5H), 1,85-1,50 (m, 4H).

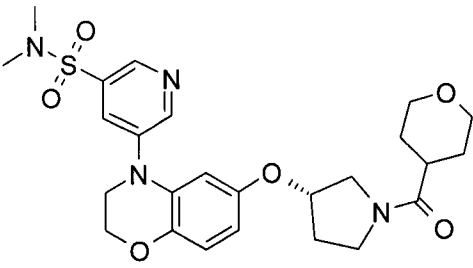
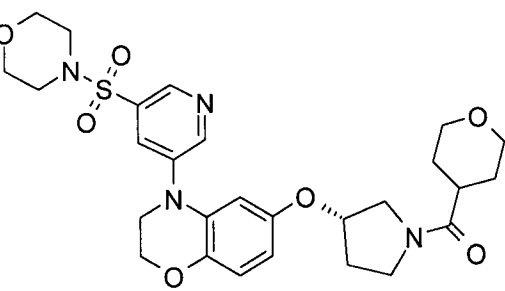
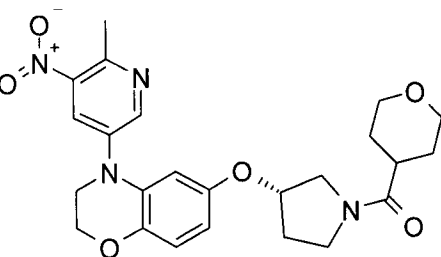
Phương pháp khác d2: 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (số đăng ký CAS 247940-06-3) được thay thế bằng 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (số đăng ký CAS 564483-18-7)

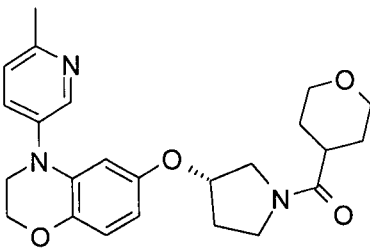
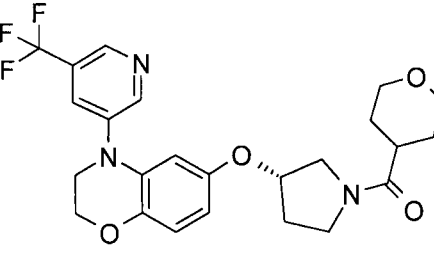
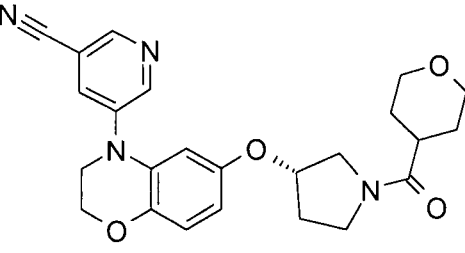
Phương pháp khác d3: 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (số đăng ký CAS 247940-06-3) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ được thay thế bằng bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi (số đăng ký CAS 53199-31-8).

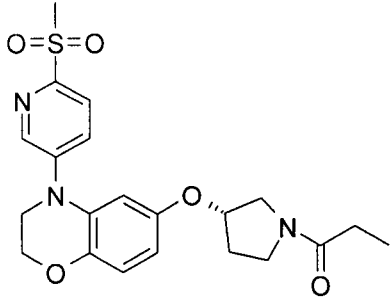
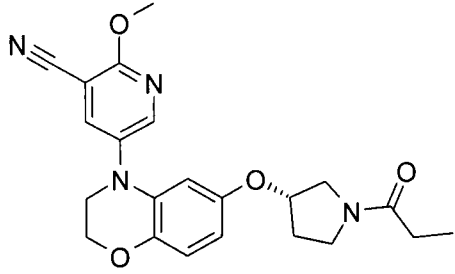
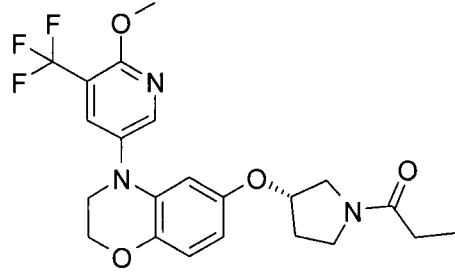
Các ví dụ A2 đến A43: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 1 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được dùng trong ví dụ A1.

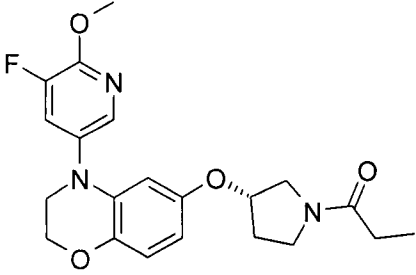
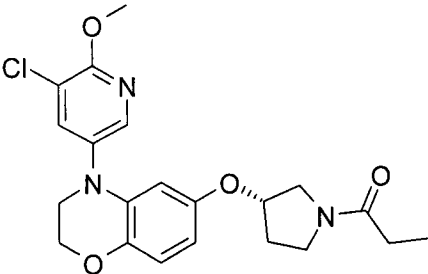
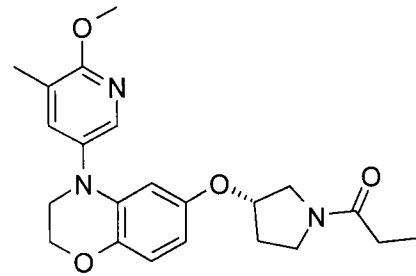
Bảng 1

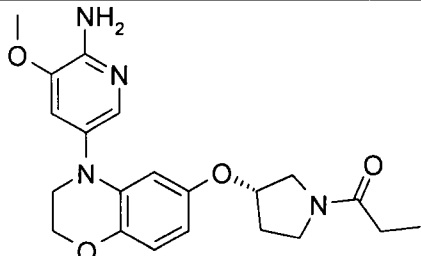
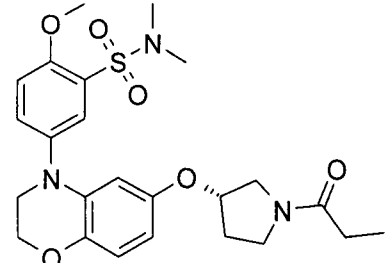
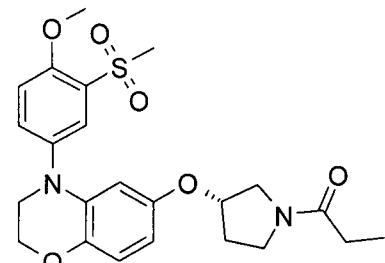
Ví dụ	Hợp chất	HPLC [phút] (phương pháp)	R_t	MS [m/z; (M+1) $^+$]

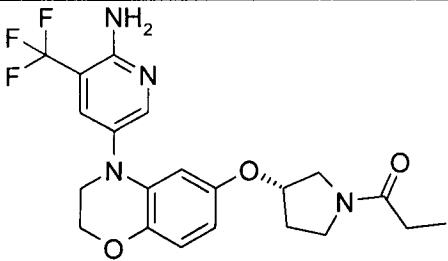
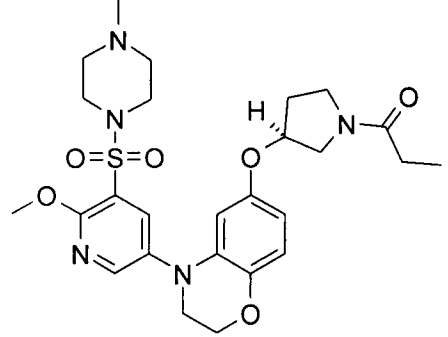
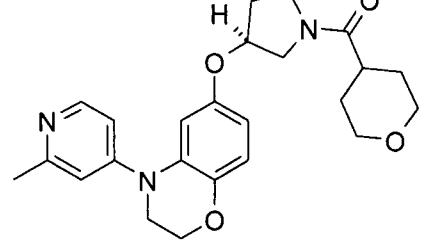
A2	 Dimetylomit của axit 5-{6-[(S)-1-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-pyridin-3-sulfonic Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d1 (chất trung gian IA13)	2,50 (M10)	517
A3	 ((S)-3-{4-[5-(Morpholin-4-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d1 (chất trung gian IA14)	1,10 (M12)	560
A4	 {(S)-3-[4-(6-Metyl-5-nitro-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d1 (chất trung gian IA15)	1,78 (M10)	469

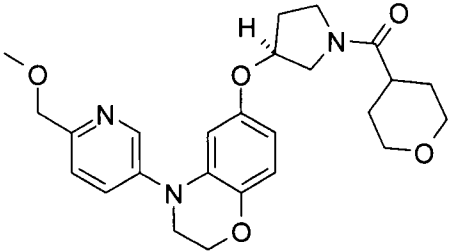
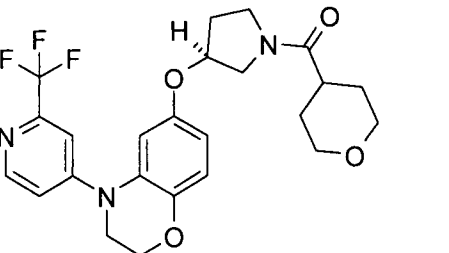
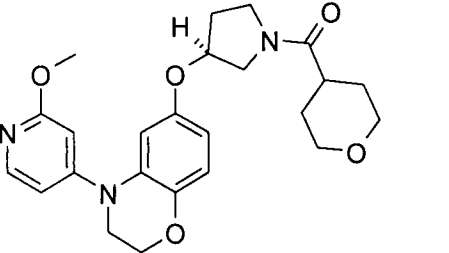
A5	 {(S)-3-[4-(6-Methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d1 (chất trung gian IA16)	1,03 (M10)	425
A6	 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d1 (chất trung gian IA18)	1,21 (M12)	479
A7	 5-{6-[(S)-1-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d2 (chất trung gian IA17)	2,44 (M10)	435

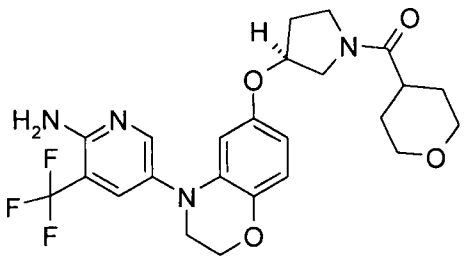
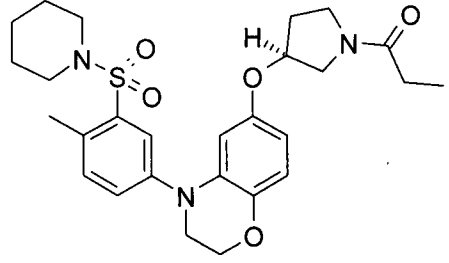
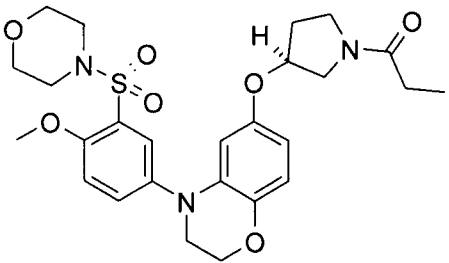
A8	 1-((S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA40)	1,46 (M8)	432
A9	 2-Metoxi-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA12)	2,80 (M10)	409
A10	 1-((S)-3-[4-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA21)	2,74 (M11)	452

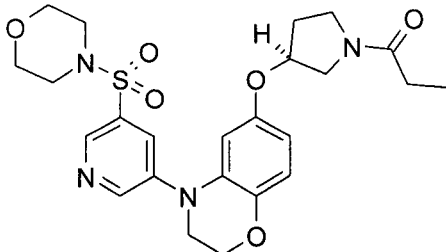
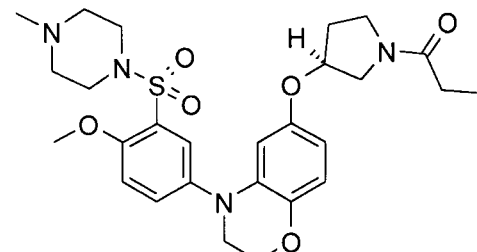
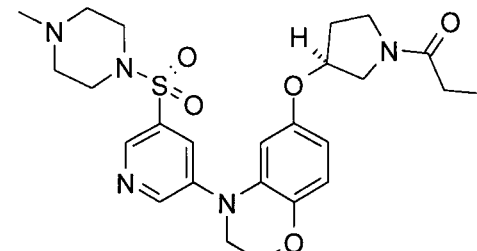
A11	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA10)	2,86 (M10)	402
A12	 1-((S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA11)	3,00 (M10)	418
A13	 1-((S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA9)	2,93 (M10)	398

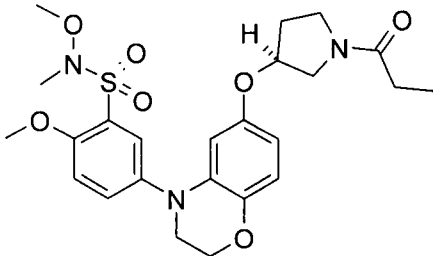
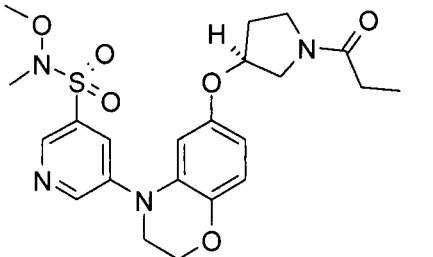
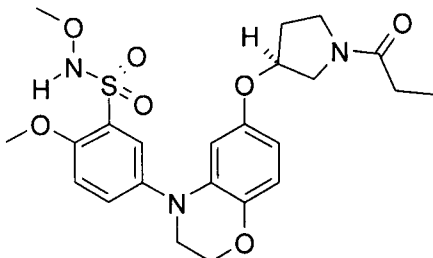
A14	 1-((S)-3-[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA46)	1,98 (M10)	399
A15	 2-Methoxy-N,N-dimetyl-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzensulfonamid Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA60)	2,76 (M10)	490
A16	 1-((S)-3-[4-(3-Metansulfonyl-4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA59)	2,56 (M10)	461

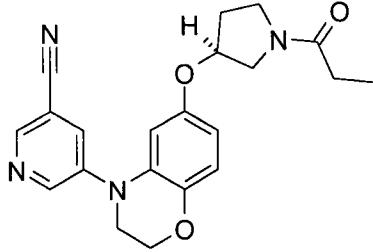
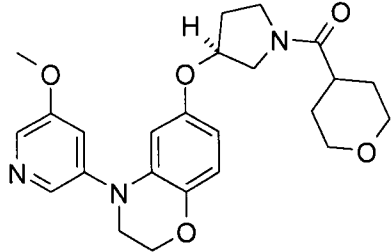
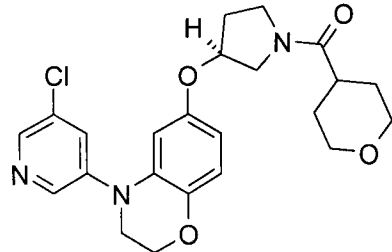
A17	 1-((S)-3-[4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d2 (chất trung gian IA23)	2,67 (M10)	437
A18	 1-((S)-3-{4-[6-Methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA24)	1,60 (M9)	546
A19	 {(S)-3-[4-(2-Methyl-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA61)	1,32 (M9)	424

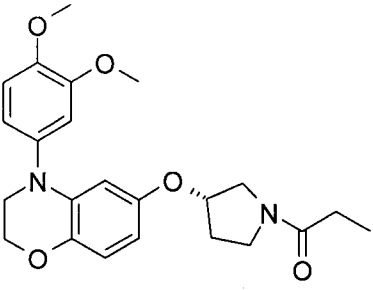
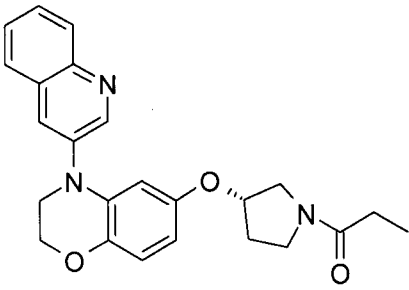
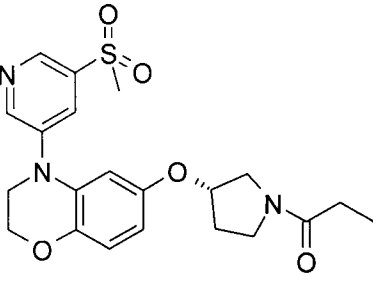
A20	 {(S)-3-[4-(6-Metoxymetyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA25)	1,47 (M9)	454
A21	 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA63)	1,61 (M9)	478
A22	 {(S)-3-[4-(2-Metoxy-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA62)	1,43 (M9)	440

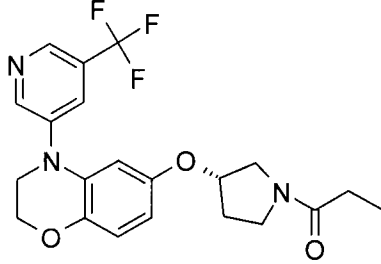
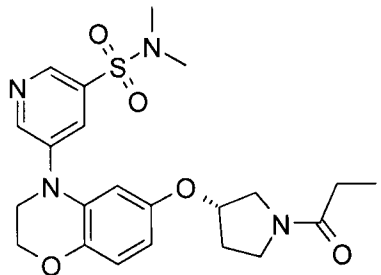
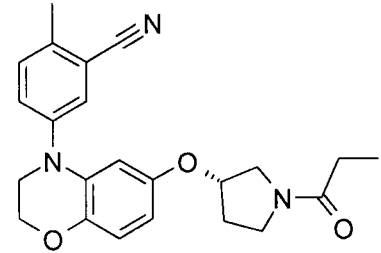
A23	 {(S)-3-[4-(6-Amino-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA23)	1,57 (M9)	493
A24	 1-((S)-3-{4-[4-Metyl-3-(piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA31)	2,04 (M9)	514
A25	 1-((S)-3-{4-[4-Metoxi-3-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA32)	1,83 (M9)	532

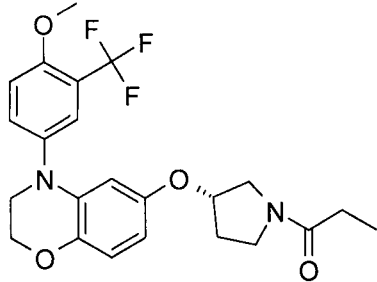
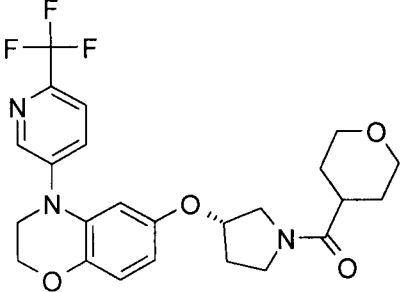
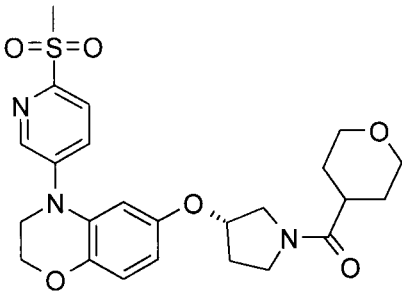
A26	 1-((S)-3-{4-[5-(Morpholin-4-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA33)	1,83 (M9)	503
A27	 1-((S)-3-{4-[4-Methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA34)	2,22 (M9)	545
A28	 1-((S)-3-{4-[5-(4-Methyl-piperazin-1-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA35)	2,08 (M9)	516

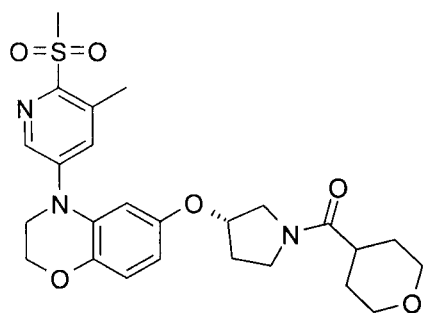
A29	 2, N-Dimethoxy-N-methyl-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzenesulfonamid Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA36)	2,82 (M9)	506
A30	 Metoxy-metyl-amit của axit 5-[6-((S)-1-Propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-sulfonic Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA37)	2,69 (M9)	477
A31	 2, N-Dimethoxy-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzenesulfonamid Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA65)	2,72 (M9)	492

A32	 5-[6-((S)-1-Propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a2, b1, c1, d3 (chất trung gian IA17)	2,49 (M9)	379
A33	 {{(S)-3-[4-(5-Metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA38)	1,54 (M9)	440
A34	 {{(S)-3-[4-(5-Clopyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA39)	1,76 (M9)	444

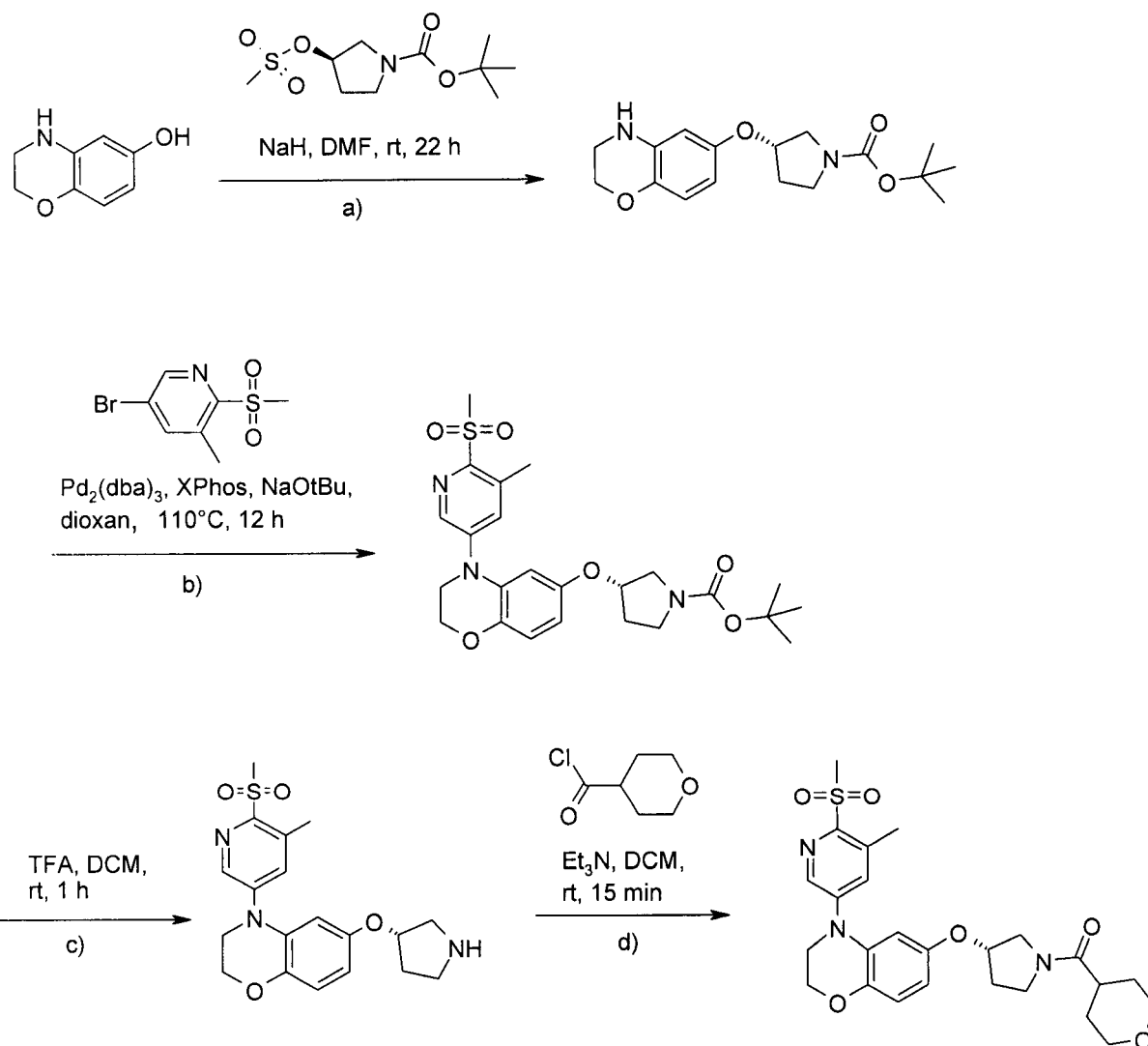
A35	 1-((S)-3-(4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA66)	1,24 (M6)	413
A36	 1-[(S)-3-(4-Quinolin-3-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA54)	1,02(M6)	404
A37	 1-((S)-3-(4-(5-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA55)	1,03 (M6)	432

A38	 1-((S)-3-[4-(5-Triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA18)	1,24 (M6)	422
A39	 Dimetylami của axit 5-[6-((S)-1-Propionylpyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-sulfonic Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA13)	1,13 (M6)	461
A40	 2-Metyl-5-[6-((S)-1-propionylpyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA56)	1,33 (M6)	392

A41	 1-((S)-3-[4-(4-Methoxy-3-trifluoromethylphenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA57)	1,44 (M6)	451
A42	 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA26)	1,82 (M6)	478
A43	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1, c1, d3 (chất trung gian IA40)	1,44 (M6)	488



Ví dụ B1: {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (theo sơ đồ 2)



a) Este tert-butyl của axit (S)-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (số đăng ký CAS 26021-57-8) (4,0g, 26,5mmol) trong DMF (150ml) được xử lý bằng NaH (2,117g, 52,9mmol) trong 20 phút ở 20°C. Bổ sung este tert-butyl của axit (R)-3-metansulfonyloxy-pyrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (9,13g, 34,4mmol) vào. Sau khi khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng đến khô, sau đó xử lý bằng EtOAc, lọc qua hyflo và rửa dịch lọc bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/isopropanol 100:0 đến 85:15 trong 40 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

HPLC Rt_{M8} = 1,84 phút; ESIMS: 321 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 6,52 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,01-4,05 (m, 2H), 3,27-3,50 (m, 4H), 3,22-3,26 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,39 (m, 9H).

b) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic

Hỗn hợp gồm este tert-butyl của axit (S)-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic (2,12g, 6,62mmol), 5-bromo-2-metansulfonyl-3-metyl-pyridin (chất trung gian IA1) (2,091g, 7,94mmol), NaOtBu (1,272g, 13,23mmol), phối tử XPhos (0,158g, 0,331mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,303g, 0,331mmol) trong dioxan (3,5ml) được loại khí và khuấy trong 12 giờ ở 110°C. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa được bổ sung vào và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 50:50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC Rt_{M14} = 1,25 phút; ESIMS: 490 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,69-4,73 (m, 12H), 4,23-4,28 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 3,41-3,58 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,96-2,17 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

c) 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (1,5g, 3,06mmol) và TFA (0,236ml, 3,06mmol) trong DCM (15ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, bổ sung dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na₂SO₄, lọc và bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC Rt_{M2}=0,66 phút; ESIMS: 390 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 2H), 2,86-3,04 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,88-2,08 (m, 2H).

d) {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

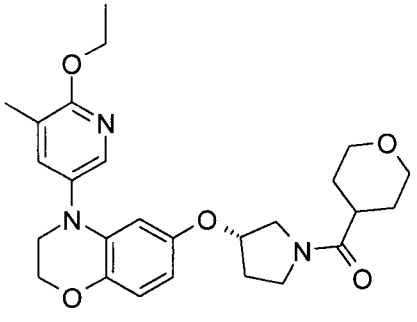
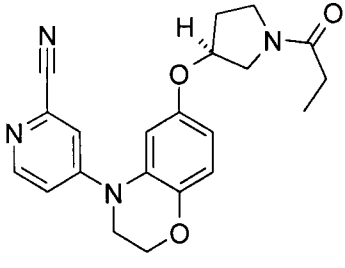
Hỗn hợp gồm 4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (0,085g, 0,218mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl clorua (số đăng ký CAS 40191-32-0) (0,049mg, 0,327mmol) và Et₃N (0,046ml, 0,327mmol) trong DCM (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18, H₂O + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA 90:10 đến 30:70 trong 12 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

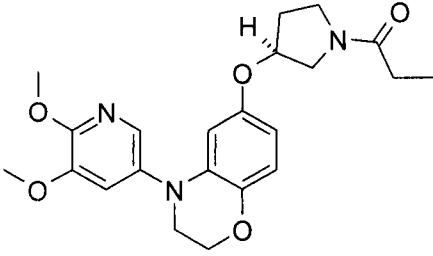
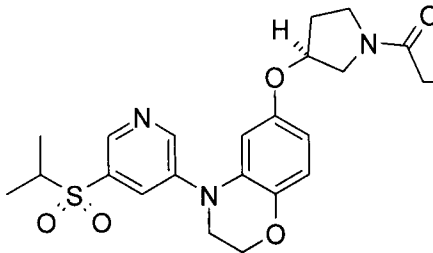
HPLC Rt_{M7}=1,62 phút; ESIMS: 502 [(M+H)⁺].

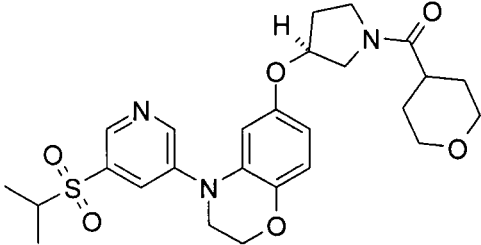
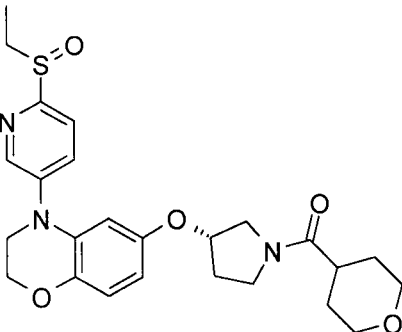
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,38-8,42 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 1H), 4,82-4,94 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,28-3,88 (m, 10H), 2,59-2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,44-1,62 (m, 4H).

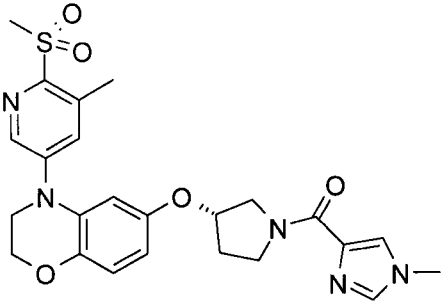
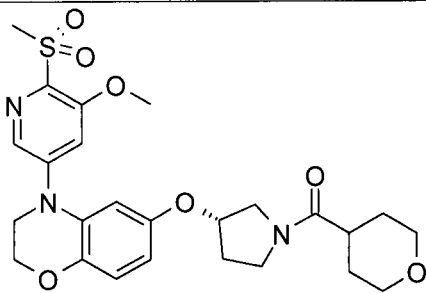
Các ví dụ B2 đến B122: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 2 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ B1.

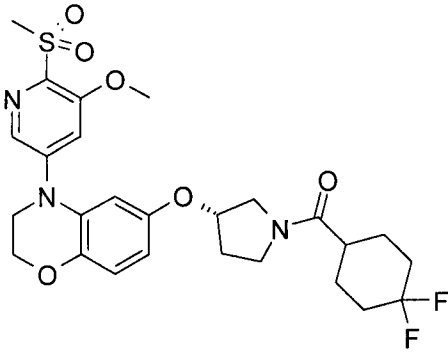
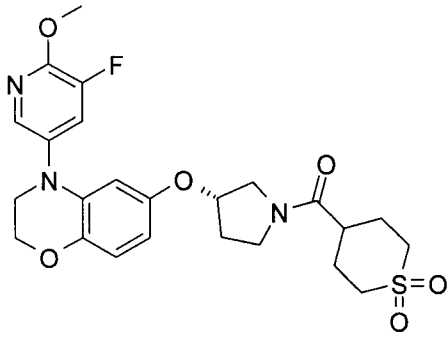
Bảng 2

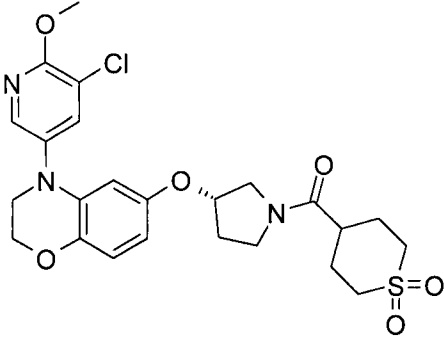
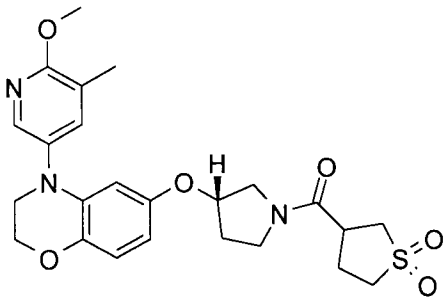
Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
B2	 {{(S)-3-[4-(6-Etoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA19, 40191-32-0	2,00 (M8)	468
B3	 4-[6-((S)-1-Propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-2-carbonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA12 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 79-03-8	1,53 (M8)	379

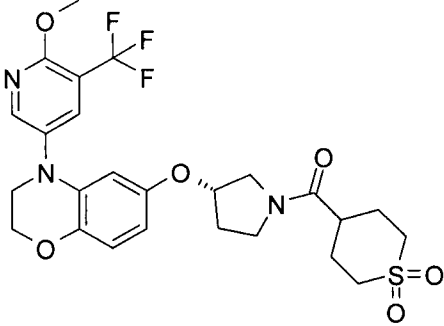
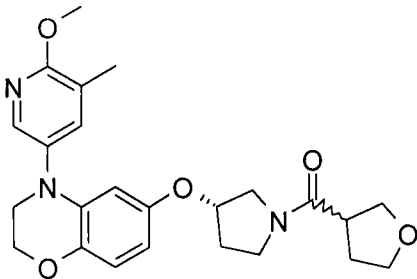
B4	 1-((S)-3-(4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA31, 79-03-8	1,58 (M9)	414
B5	 1-((S)-3-(4-(5-(Propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 79-03-8	2,61 (M10)	460

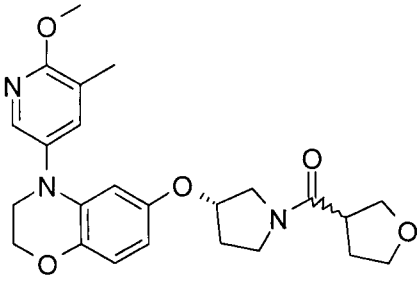
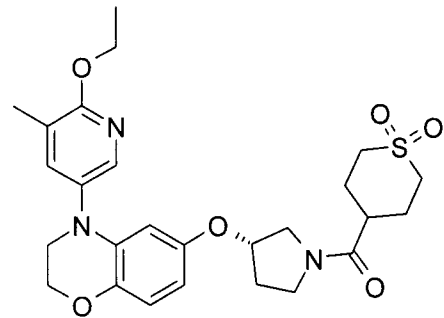
B6	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)c1ccncc1N2C3=CC=C(C=C3)OC4CCOCC4O2</chem> ((S)-3-{4-[5-(Propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 40191-32-0	1,50 (M9)	560
B7	 <chem>CCS(=O)c1cccnc1N2C3=CC=C(C=C3)OC4CCOCC4O2</chem> {(S)-3-[4-(6-Etansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA13 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, 40191-32-0	1,37 (M8)	486

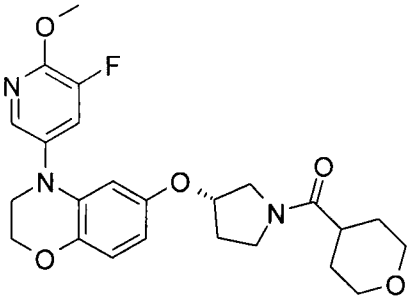
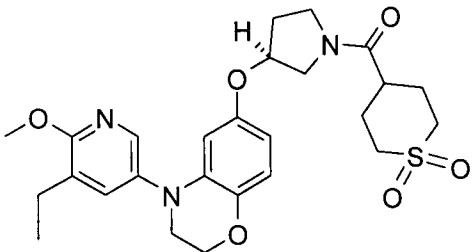
B8	 <chem>CN1C=CC(=O)N1C2CCCN2C3C4=CC=C(C=C3O4)N5C6=CC=C(C=C6)S(=O)(=O)C</chem> {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA14 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, 41716-18-1	1,27 (M8)	498
B9	 <chem>CN1C=CC(=O)N1C2CCCN2C3C4=CC=C(C=C3O4)N5C6=CC=C(C=C6)S(=O)(=O)C</chem> {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA14 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA45, 40191-32-0	1,34 (M8)	518

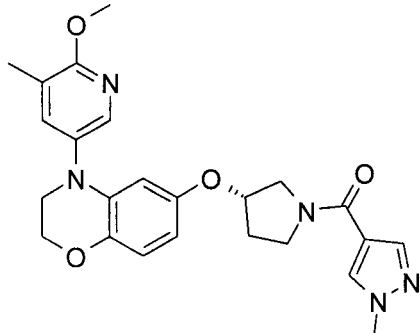
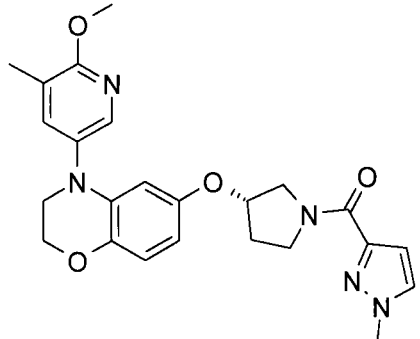
B10	 (4,4-Diflo-xyclohexyl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA14 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA45, 122665-97-8	1,68 (M8)	522
B11	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/64096-87-3	1,67 (M8)	506

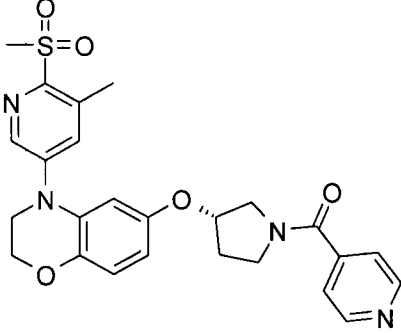
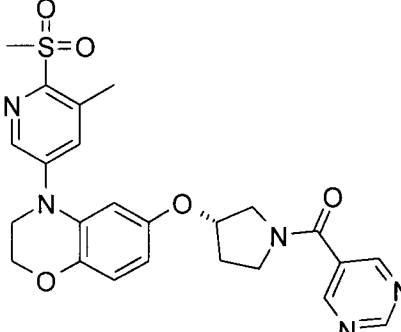
B12	 {{(S)-3-[4-(5-Cl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ6*-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A11/64096-87-3	1,80 (M8)	522, 524
B13	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA16 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A9 /4785-67-5	1,74 (M8)	488

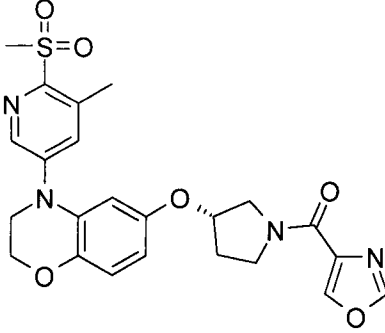
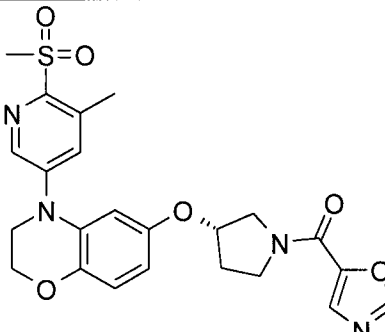
B14	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A21/64096-87-3	1,95 (M8)	556
B15	 {(S)-3-[4-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A9/89364-31-8 Phương pháp tách không đối xứng: CD9	1,89 (M7)	440

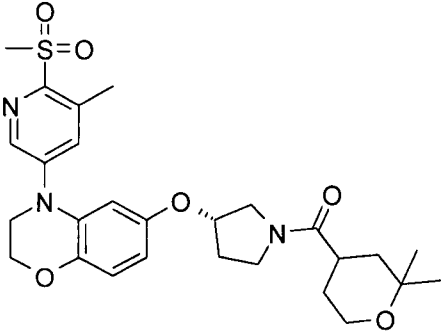
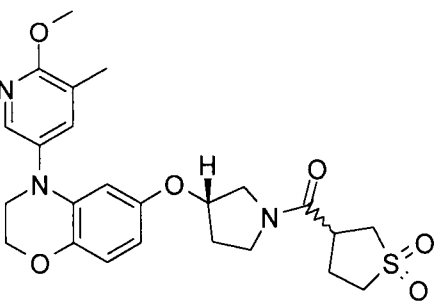
B16	 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-614/IA9/89364-31-8 Phương pháp tách không đối xứng: CD9	1,89 (M7)	440
B17	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-etoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB7 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA19/64096-87-3	1,88 (M8)	516

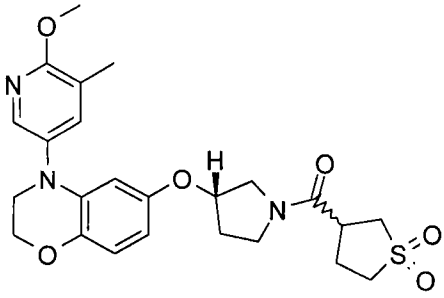
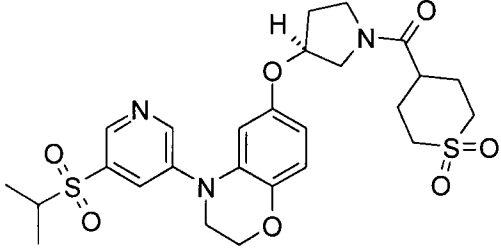
B18	 ((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(te trahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/40191-32-0	1,86 (M7)	458
B19	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-etyl-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H -benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA48/64096-87-3	1,04 (M2)	516

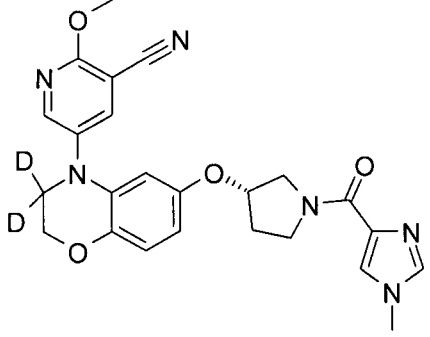
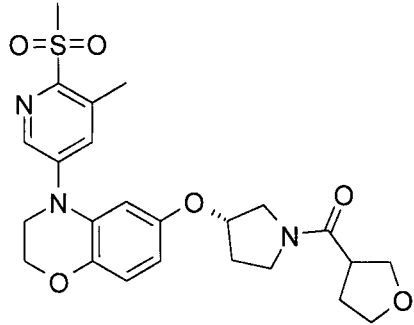
B20	 {(S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/5952-92-1	1,70 (M8)	450
B21	 {(S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/25016-20-0	1,87 (M8)	450

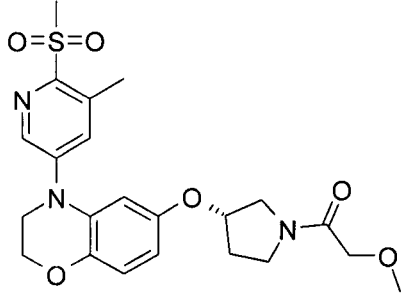
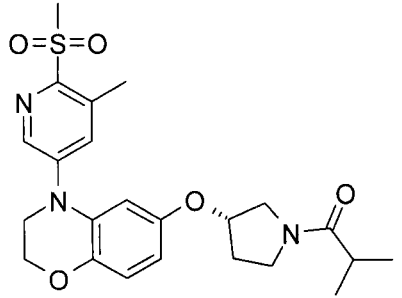
B22	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-4-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/55-22-1	0,85 (M6)	495
B23	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyrimidin-5-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/4595-61-3	0,92 (M6)	496

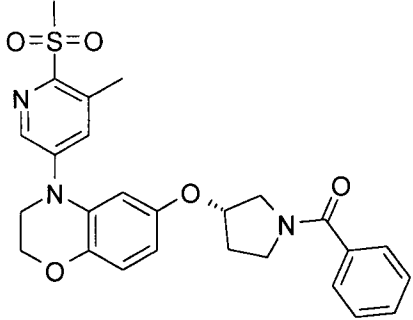
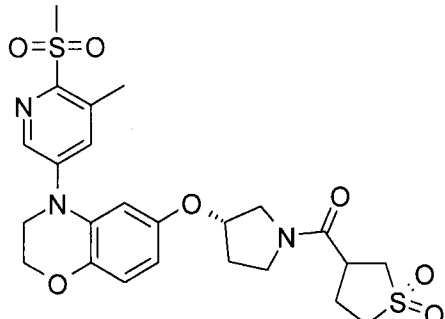
B24	 {{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A1/23012-13-7	0,95 (M6)	485
B25	 {{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/1A1/118994-90-4	0,94 (M6)	485

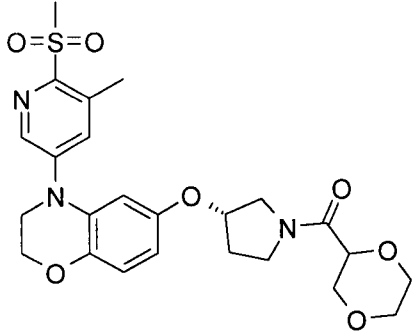
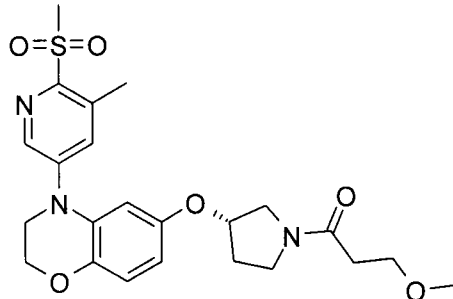
B26	 (2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/52916-16-2	1,01 (M6)	530
B27	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9 /4785-67-5 Phương pháp tách không đối xứng : CD8	1,62 (M2)	488

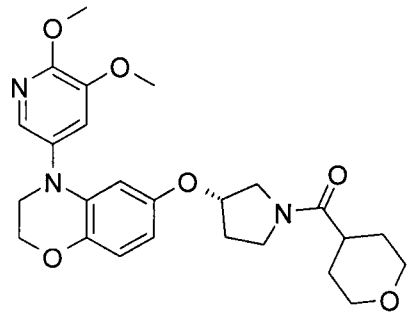
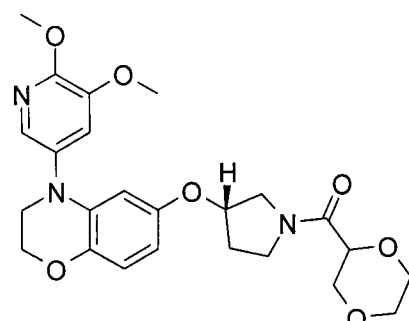
B28	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5 Phương pháp tách không đối xứng: CD8	1,62 (M2)	488
B29	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-((S)-3-{4-[5-(propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA30/ 64096-87-3	1,53 (M6)	564

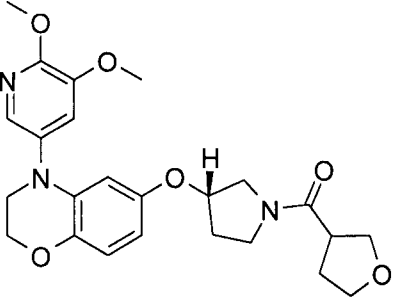
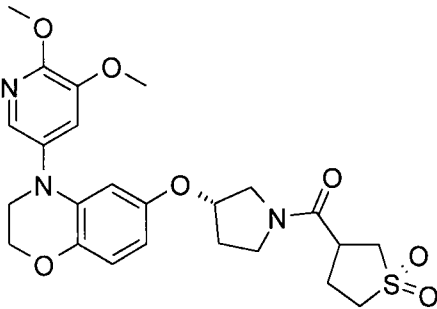
B30	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-3,3-dideutero-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA15 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: ID1, CAS 127423-61-4, IA12, CAS 41716-18-1	1,50 (M9)	464
B31	 {{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-31-8	0,94 (M6)	488

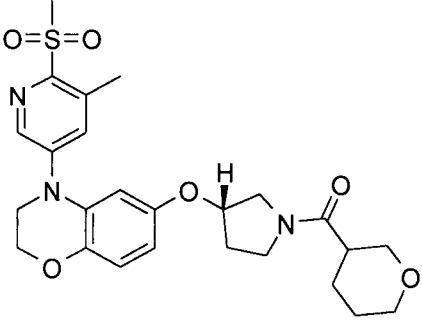
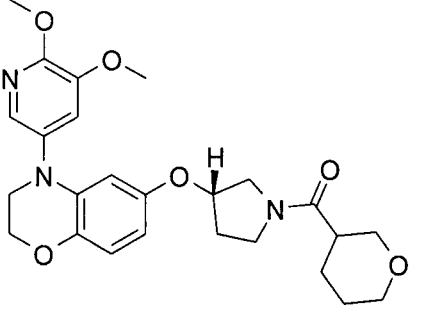
B32	 1-((S)-3-(4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl}-2-metoxy-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 625-45-6	0,92 (M6)	462
B33	 1-((S)-3-(4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl}-2-metyl-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 79-31-2	1,01 (M6)	460

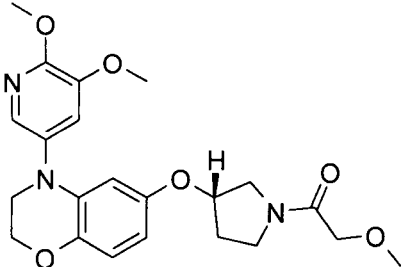
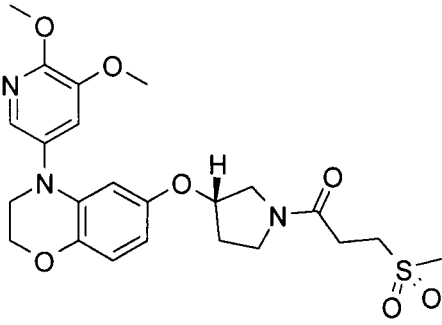
B34	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 65-85-0	1,05 (M6)	494
B35	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 4785-67-5	0,87 (M2)	536

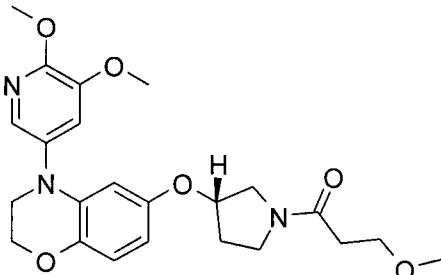
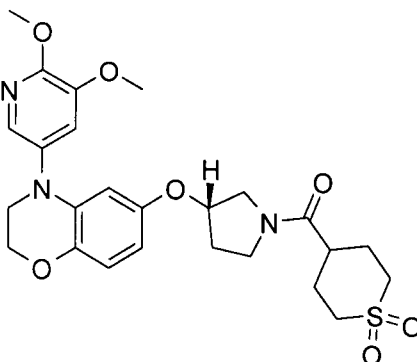
B36	 [1,4]Dioxan-2-yl-((S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-41-0	0,88 (M2)	504
B37	 1-((S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-metoxi-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 2544-06-1	0,88 (M2)	476

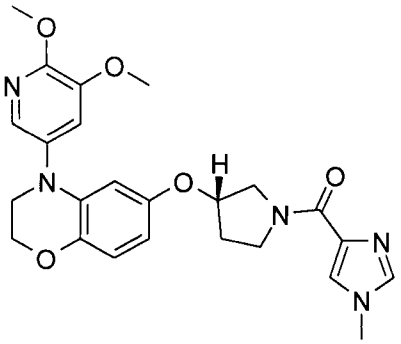
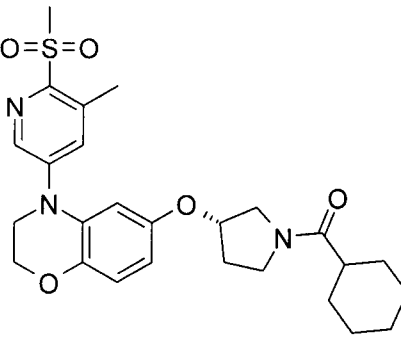
B38	 <chem>COc1cc(C(=O)N2CC[C@H](C2)Oc3ccc4c(c3)ocn4)cc(OC)c1</chem> {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA29, axyl clorua 40191-32-0	0,93 (M2)	470
B39	 <chem>COc1cc(C(=O)N2CC[C@H](C2)Oc3ccc4c(c3)ocn4)cc(OC)c1</chem> {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-[1,4]dioxan-2-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/89364-41-0	0,91 (M2)	472

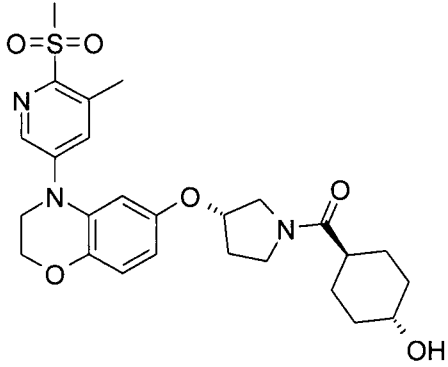
B40	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/89364-31-8	0,92 (M2)	456
B41	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/4785-67-5	0,91 (M2)	504

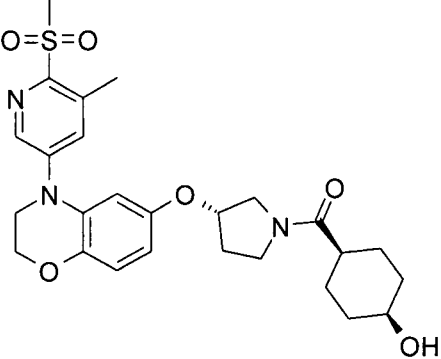
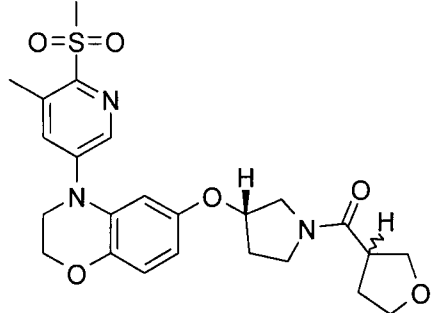
B42	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N2CCOC2c3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCOCC5)cc3)c6cc(C)c(S(=O)(=O)C)c6</chem> {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/873397-34-3	0,91 (M2)	502
B43	 <chem>COC1=CC=C(C=C1N2CCOC2c3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCOCC5)cc3)c6cc(OC)cnc6</chem> {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/873397-34-3	0,96 (M2)	470

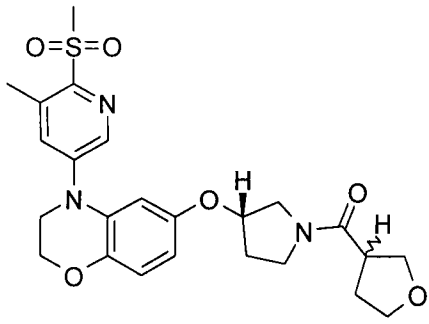
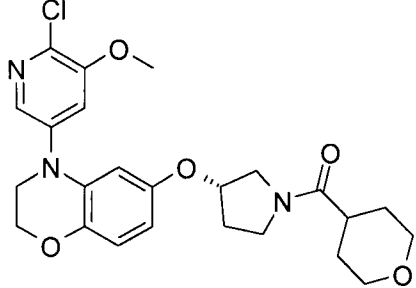
B44	 1-((S)-3-(4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/625-45-6	0,90 (M2)	430
B45	 1-((S)-3-(4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-3-metansulfonyl-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/645-83-0	0,89 (M2)	492

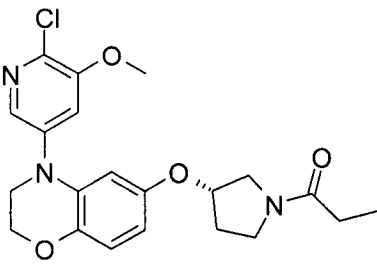
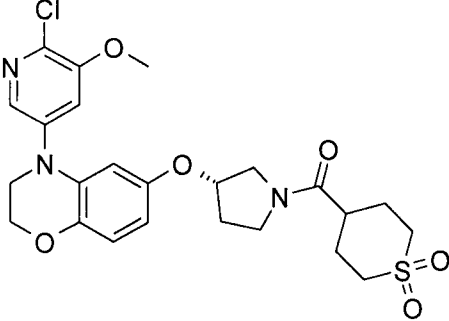
B46	 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-methoxy-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/2544-06-1	0,92 (M2)	444
B47	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/64096-87-3	0,90 (M2)	518

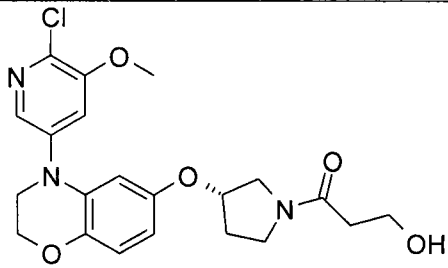
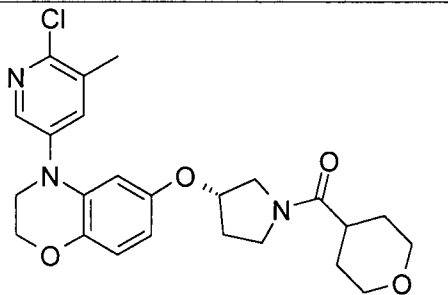
B48	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/41716-18-1	0,85 (M2)	466
B49	 Xyclohexyl-[(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/98-89-5	1,06 (M2)	500

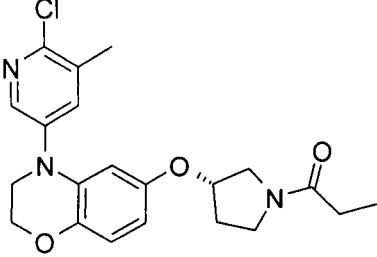
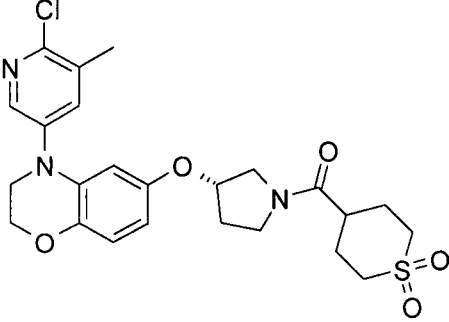
B50	 (4-Hydroxy-xyclohexyl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/3685-26-5	0,86 (M2)	516

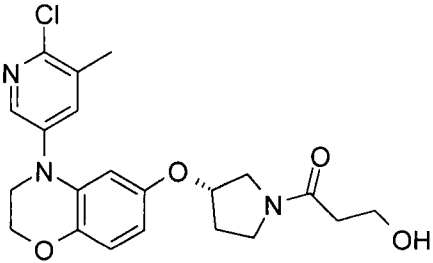
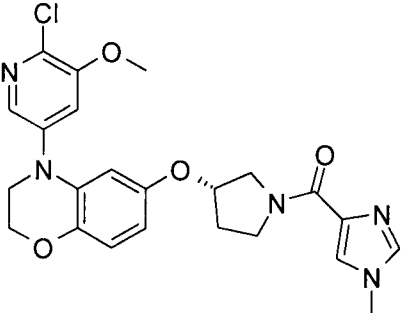
B51	 (4-Hydroxy-cyclohexyl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/3685-22-1	0,89 (M2)	516
B52	 {{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8 Phương pháp tách không đối xứng: CD4	0,88 (M2) 15,13 (CD10)	488

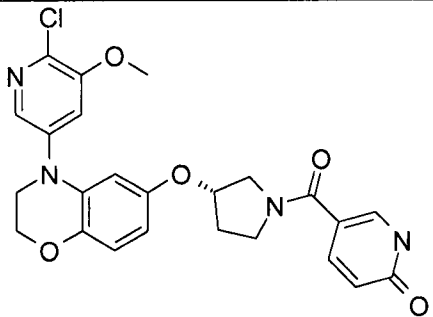
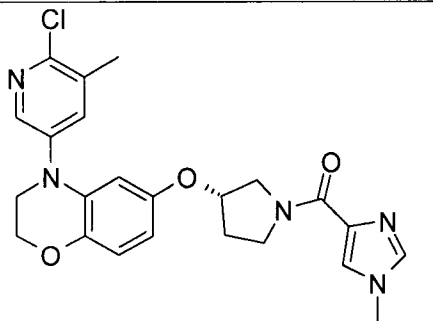
B53	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N2CCOC2c3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CCOC5)cc3)C6=CC=CC=C6S(=O)(=O)C</chem> {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8 Phương pháp tách không đối xứng: CD4	0,88 (M2) 18,70 (CD10)	488
B54	 <chem>COc1cc(C2=CC=CC=C2N3CCOC3c4ccc(O[C@H]5CCN(C5)C(=O)[C@H]6CCOC6)cc4)cn1Cl</chem> {(S)-3-[4-(6-Clơ-5-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/Axyl clorua: 40191-32-0	3,21 (M3)	474, 476

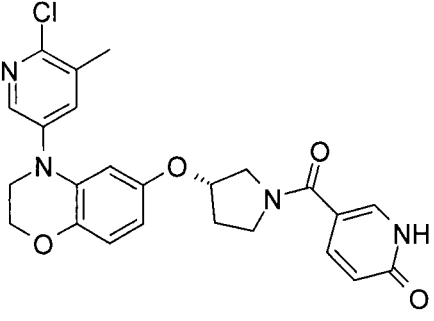
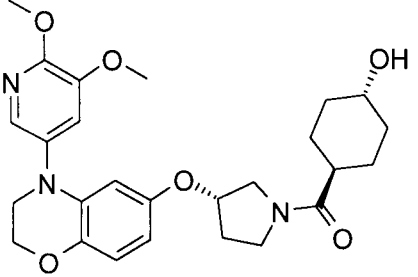
B55	 1-((S)-3-(4-(6-chloro-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl)propan-1-one Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/Axyl clorua: 79-03-8	3,30 (M3)	418, 420
B56	 {{(S)-3-(4-(6-chloro-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/64096-87-3	3,02 (M3)	522, 524

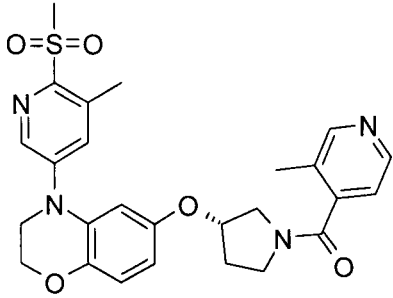
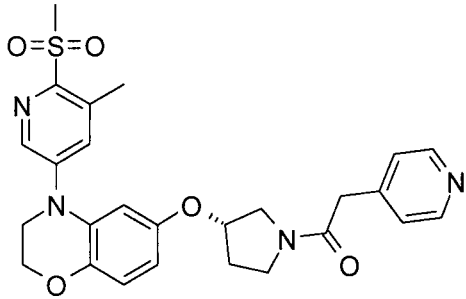
B57	 1-((S)-3-[4-(6-Clo-5-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/503-66-2	0,88 (M2)	434, 436
B58	 {{(S)-3-[4-(6-Clo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/Axyl clorua: 40191-32-0	3,36 (M3)	458, 460

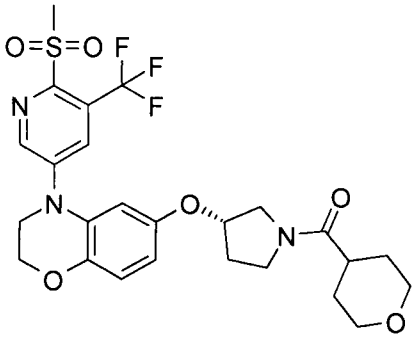
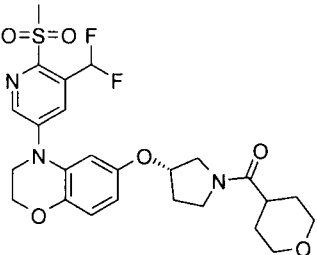
B59	 1-((S)-3-[4-(6-Clo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/Axyl clorua: 79-03-8	3,47 (M3)	402, 404
B60	 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/64096-87-3	3,17 (M3)	506, 508

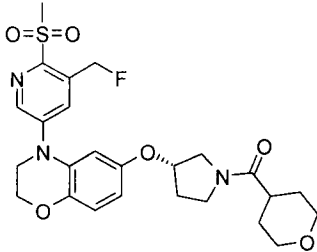
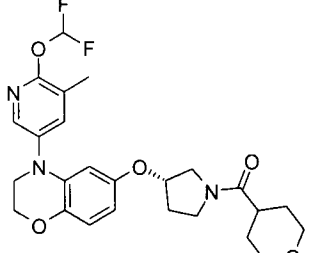
B61	 1-((S)-3-(4-(6-Chlo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/503-66-2	0,91 (M2)	418, 420
B62	 {(S)-3-[4-(6-Chlo-5-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/41716-18-1	2,59 (M3)	469

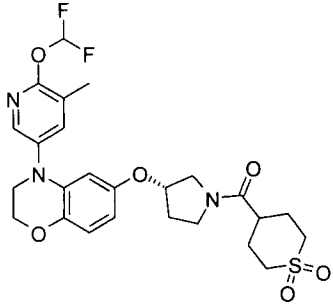
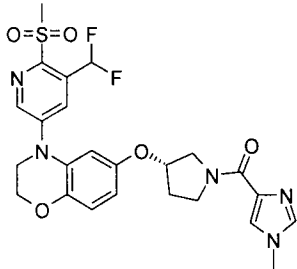
B63	 5-((S)-3-[4-(6-Chlo-5-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/5006-66-6	2,85 (M3)	482, 483
B64	 {{(S)-3-[4-(6-Chlo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/41716-18-1	2,71 (M3)	453

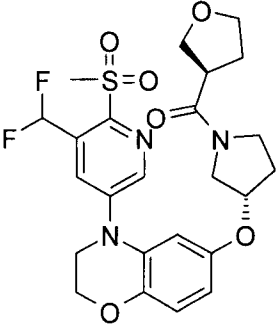
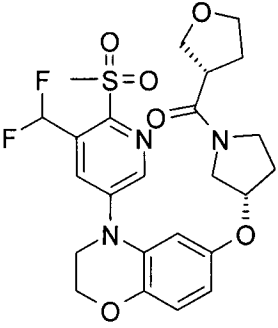
B65	 5-((S)-3-[4-(6-Clo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/5006-66-6	2,97 (M3)	466, 468
B66	 ((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-(4-hydroxy-xyclohexyl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA8 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/3685-26-5	0,88 (M2)	484

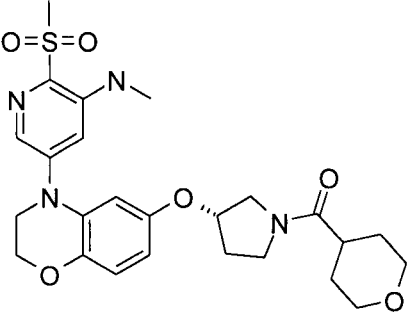
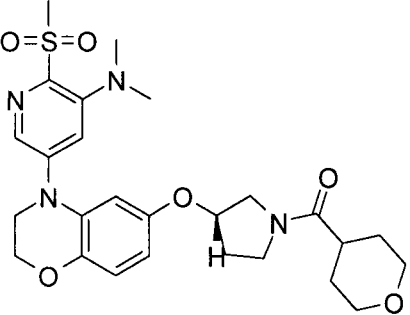
B67	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-pyridin-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/4021-12-9	0,86 (M2)	509
B68	 1-{{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-pyridin-4-yl-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/6622-91-9	0,77 (M2)	509

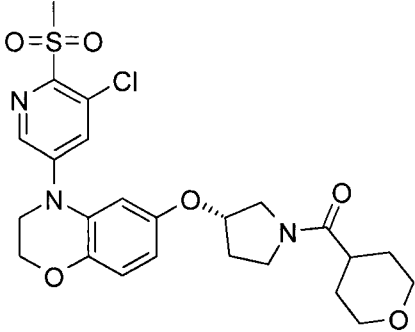
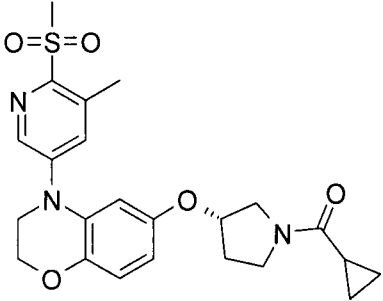
B69	 <chem>{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA3/Axyl clorua: 40191-32-0	0,93 (M1)	556
B70	 <chem>{(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA4/Axyl clorua: 40191-32-0	0,91 (M1)	538

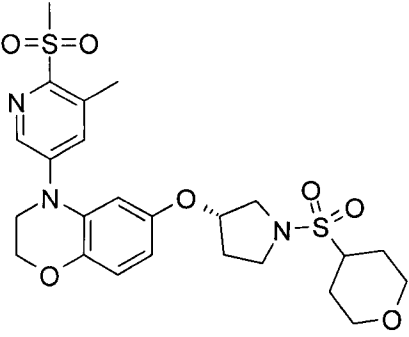
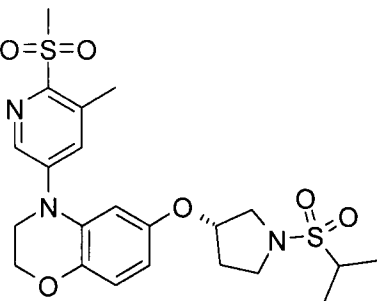
B71	 <chem>CS(=O)c1cc(CF)nc(N2C3=CC=C(C=C3O2)OC4C=CC(=C(C=C4)OC5C=CC(=C(C=C5)N6C(=O)C7CCOCC7)C6)c1</chem> {(S)-3-[4-(5-Flometyl-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA5/Axyl clorua: 40191-32-0	0,88 (M1)	520
B72	 <chem>COc1cc(C(F)F)nc(N2C3=CC=C(C=C3O2)OC4C=CC(=C(C=C4)OC5C=CC(=C(C=C5)N6C(=O)C7CCOCC7)C6)c1</chem> {(S)-3-[4-(6-Diflometoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/Axyl clorua: 40191-32-0	1,07 (M1)	490

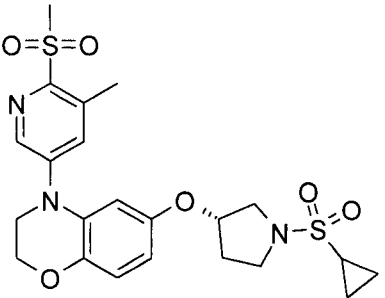
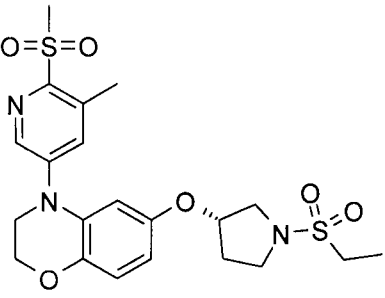
B73	 {(S)-3-[4-(6-Diflometoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-6-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/64096-87-3	1,01 (M1)	538
B74	 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/41716-18-1	0,81 (M1)	534

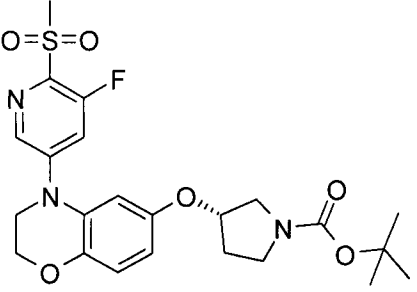
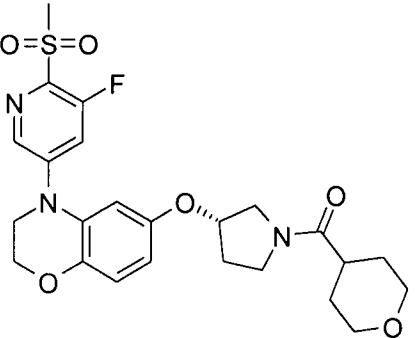
B75	 {{(S)-3-[4-(5-Difluoromethyl-6-methylsulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-methanone Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB1	0,88 (M1)	524
B76	 {{(S)-3-[4-(5-Difluoromethyl-6-methylsulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(S)-tetrahydro-furan-3-yl-methanone Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB2	0,88 (M1)	524

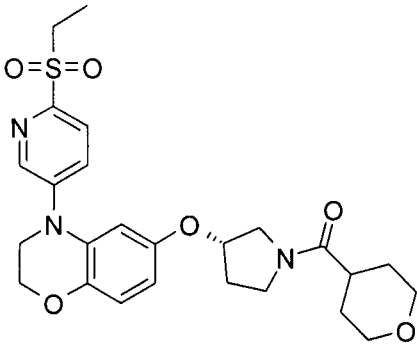
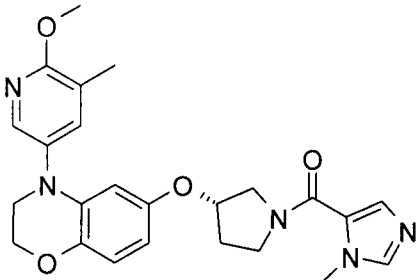
B77	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1N2C3=CC=C(C=C3)OCC2)O[C@H]4CCN(C(=O)C5CCOCC5)C4</chem> {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metylamino-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA51/Axyl clorua: 40191-32-0	0,85 (M1)	517
B78	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1N2C3=CC=C(C=C3)OCC2)O[C@H]4CCN(C(=O)C5CCOCC5)C4</chem> {(S)-3-[4-(5-Dimetylamino-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA52/Axyl clorua: 40191-32-0	0,86 (M1)	531

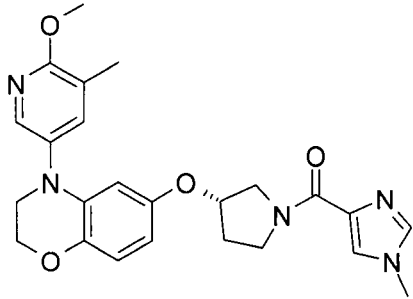
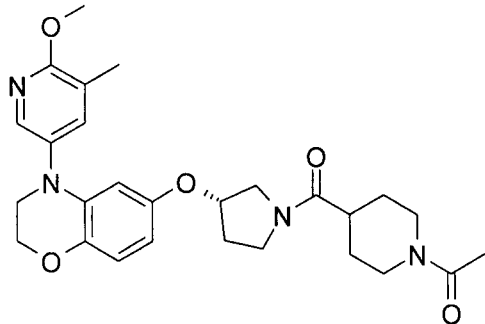
B79	 <chem>CS(=O)(=O)c1cc(Cl)cc(N2C3=CC=C(C=C3OCC2)c4cc(O[C@@H]5CCN(C5)C(=O)C6CCOCC6)cc4)c1</chem> {(S)-3-[4-(5-Cl-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA53, axyl clorua 40191-32-0	0,98 (M1)	522
B80	 <chem>CS(=O)(=O)c1cc(C)cc(N2C3=CC=C(C=C3OCC2)c4cc(O[C@@H]5CCN(C5)C(=O)C6CC1)cc4)c1</chem> Xyclopropyl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, axyl clorua 4023-34-1	0,94 (M1)	458

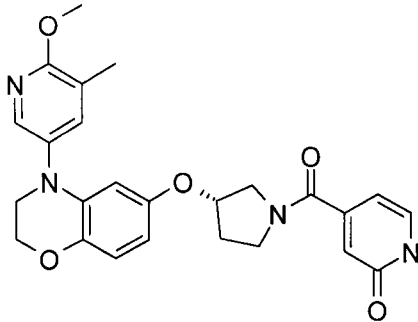
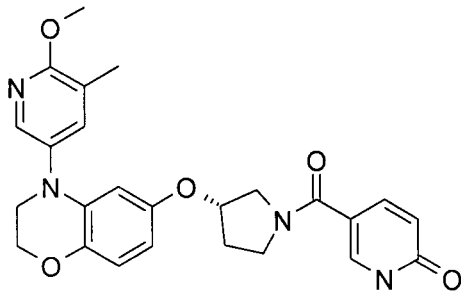
B81	 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6- [(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3- yloxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, sulfonyl clorua 338453-21-7	0,95 (M1)	538
B82	 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6- [(S)-1-(propan-2-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]- 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, sulfonyl clorua 10147-37-2	0,99 (M1)	496

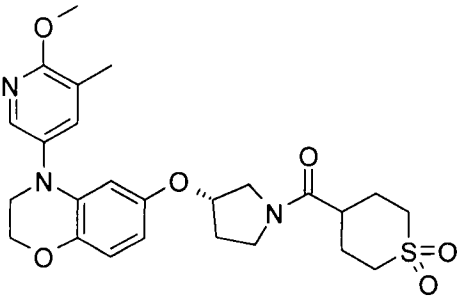
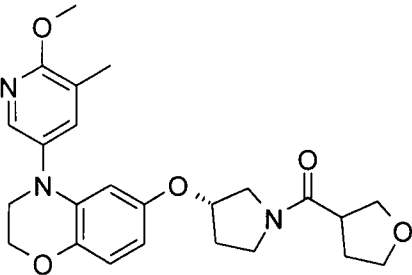
B83	 6-((S)-1-Xyclopropansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, sulfonyl clorua 139631-62-2	0,96 (M1)	494
B84	 6-((S)-1-Etansulfonyl-pyrolidin-3-yloxy)-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, sulfonyl clorua 594-44-5	0,94 (M1)	482

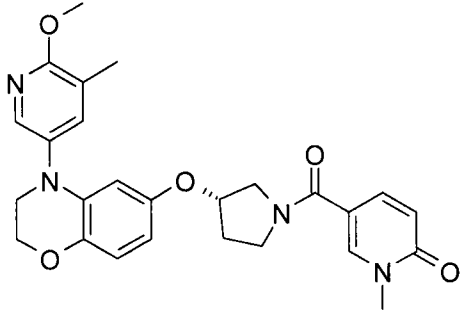
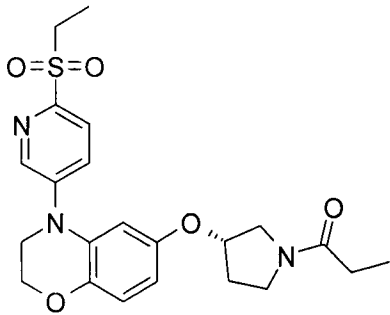
B85	 Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-Flo-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2	1,08 (M1)	494
B86	 {{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA10 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2, axyl clorua 40191-32-0 Tách BOC bằng HCl trong dioxan thay vì TFA	0,80 (M1)	506

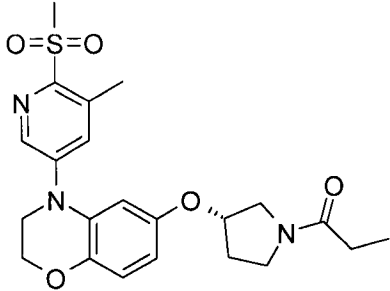
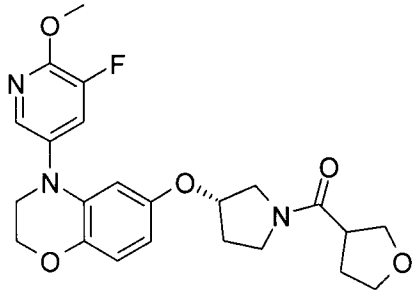
B87	 {(S)-3-[4-(6-Etansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA13 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, axyl clorua 40191-32-0	1,57 (M7)	502
B88	 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41806-40-0	1,45 (M8)	450

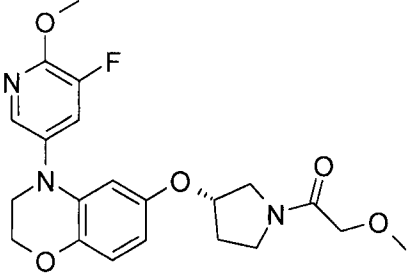
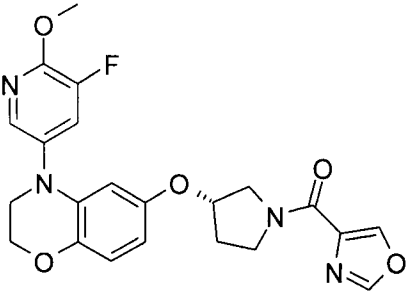
B89	 <chem>Cc1cc(C)nc(C1=CN2CCOC2=CC3=CC=C(C=C3)N4CCOC4=CC=C1)O[C@H]5CCN(C5)C(=O)C6=CN(C)C=N6</chem> {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41716-18-1	1,52 (M8)	450
B90	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N2CC[C@H](C2)O[C@H]3CCN(C3=CC=C(C=C3)N4CCOC4=CC=C1)O[C@H]5CCN(C5)C(=O)C6=CN(C)C=N6</chem> 1-(4-{(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 25503-90-6	1,69 (M8)	495

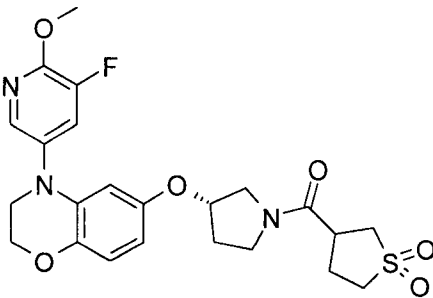
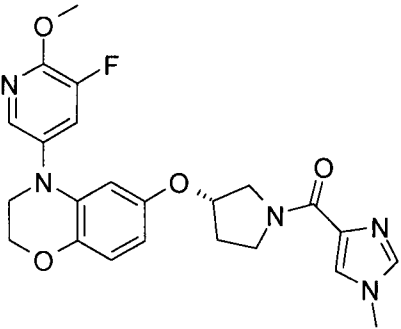
B91	 4-((S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 22282-72-0	1,53 (M8)	463
B92	 5-((S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 5006-66-6	1,54 (M8)	463

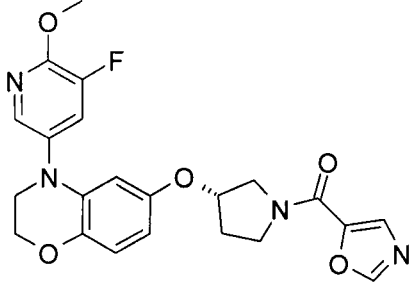
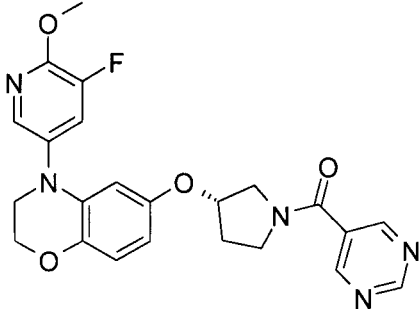
B93	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 64096-87-3	1,71 (M8)	502
B94	 {(S)-3-[4-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 89364-31-8	1,88 (M8)	440

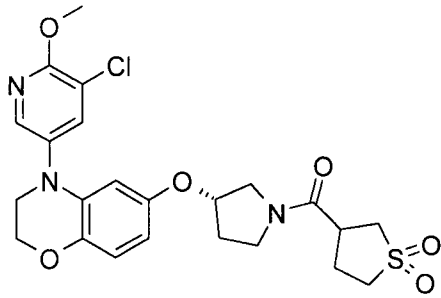
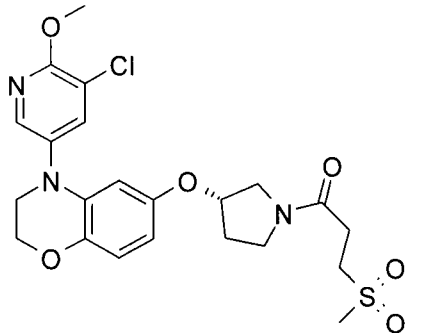
B95	 5-((S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1-metyl-1H-pyridin-2-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 3719-45-7	1,59 (M8)	477
B96	 1-((S)-3-[4-(6-Etansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA13 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, axyl clorua 79-03-8	1,50 (M7)	446

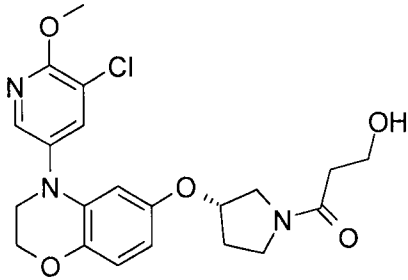
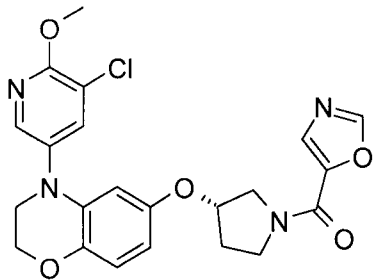
B97	 1-((S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, axyl clorua 79-03-8	1,53 (M8)	446
B98	 {{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/89364-31-8	1,83 (M7)	444

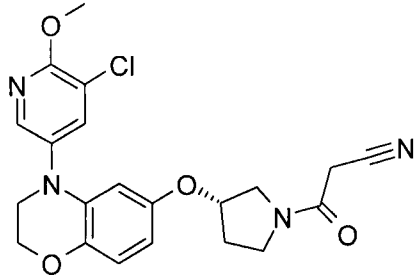
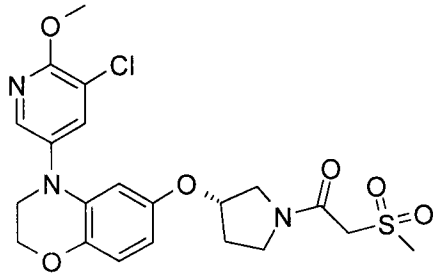
B99	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-metoxo-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/625-45-6	1,77 (M7)	418
B100	 ((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-oxazol-4-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/23012-13-7	1,87 (M7)	441

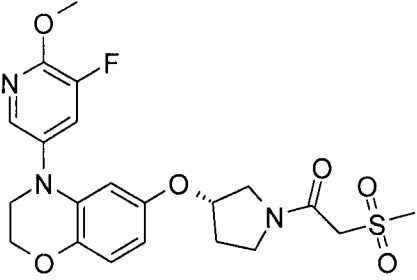
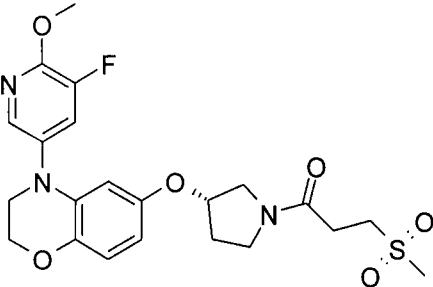
B101	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ⁶*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4785-67-5	1,81 (M7)	492
B102	 {(S)-3-[4-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/41716-18-1	1,48 (M7)	453

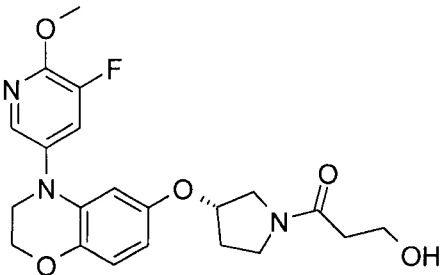
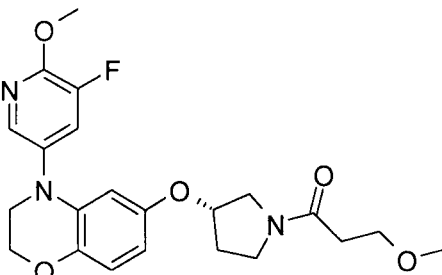
B103	 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/118994-90-4	1,80 (M7)	441
B104	 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyrimidin-5-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4595-61-3	1,75 (M7)	452

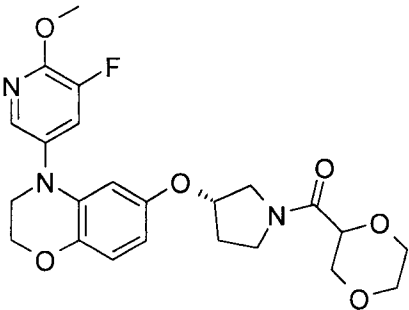
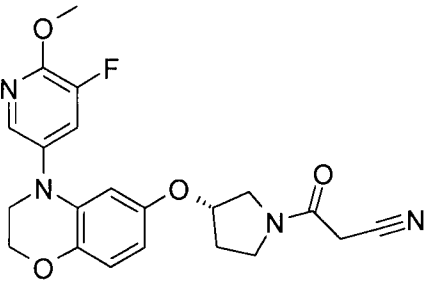
B105	 {{(S)-3-[4-(5-Cl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/4785-67-5	1,84 (M8)	508, 510
B106	 1-{{(S)-3-[4-(5-Cl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-metansulfonyl-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/645-83-0	1,78 (M8)	496, 498

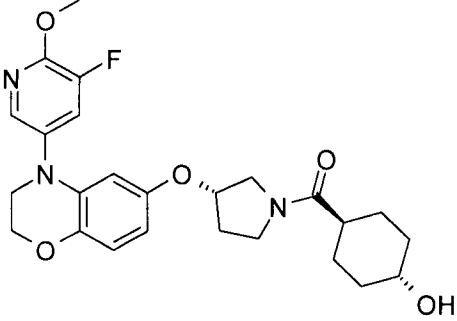
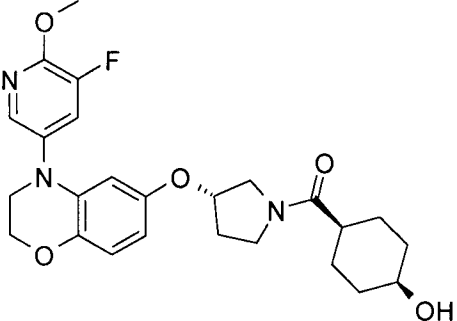
B107	 1-((S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/503-66-2	1,67 (M8)	434, 436
B108	 {(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/118994-90-4	1,84 (M8)	457, 459

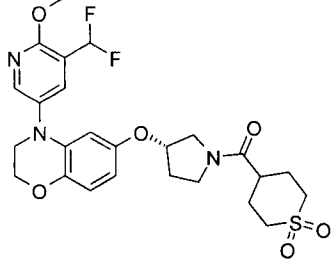
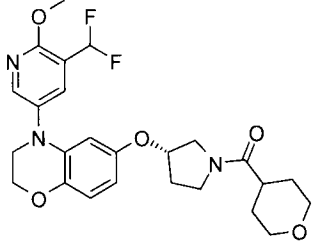
B109	 3-((S)-3-(4-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propionitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/372-09-8	1,88 (M8)	429, 431
B110	 1-((S)-3-(4-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-2-metansulfonyl-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/2516-97-4	1,90 (M8)	482

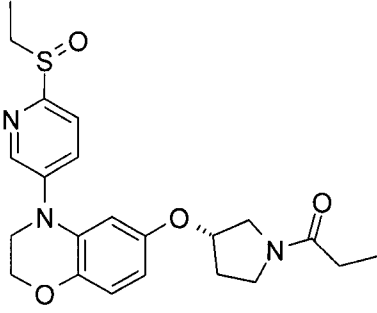
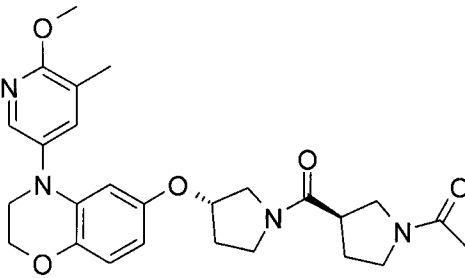
B111	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-metansulfonyl-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2516-97-4	1,70 (M8)	466
B112	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-metansulfonyl-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/645-83-0	1,77 (M8)	480

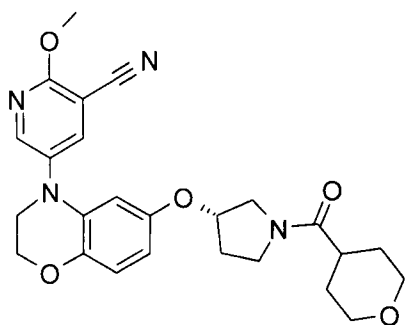
B113	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/503-66-2	1,57(M8)	418
B114	 1-((S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-3-metoxo-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2544-06-1	1,84 (M8)	432

B115	 [1,4]Dioxan-2-yl-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/89364-41-0	1,83 (M8)	459
B116	 3-{(S)-3-[4-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-3-oxo-propionitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/372-09-8	1,85 (M8)	413

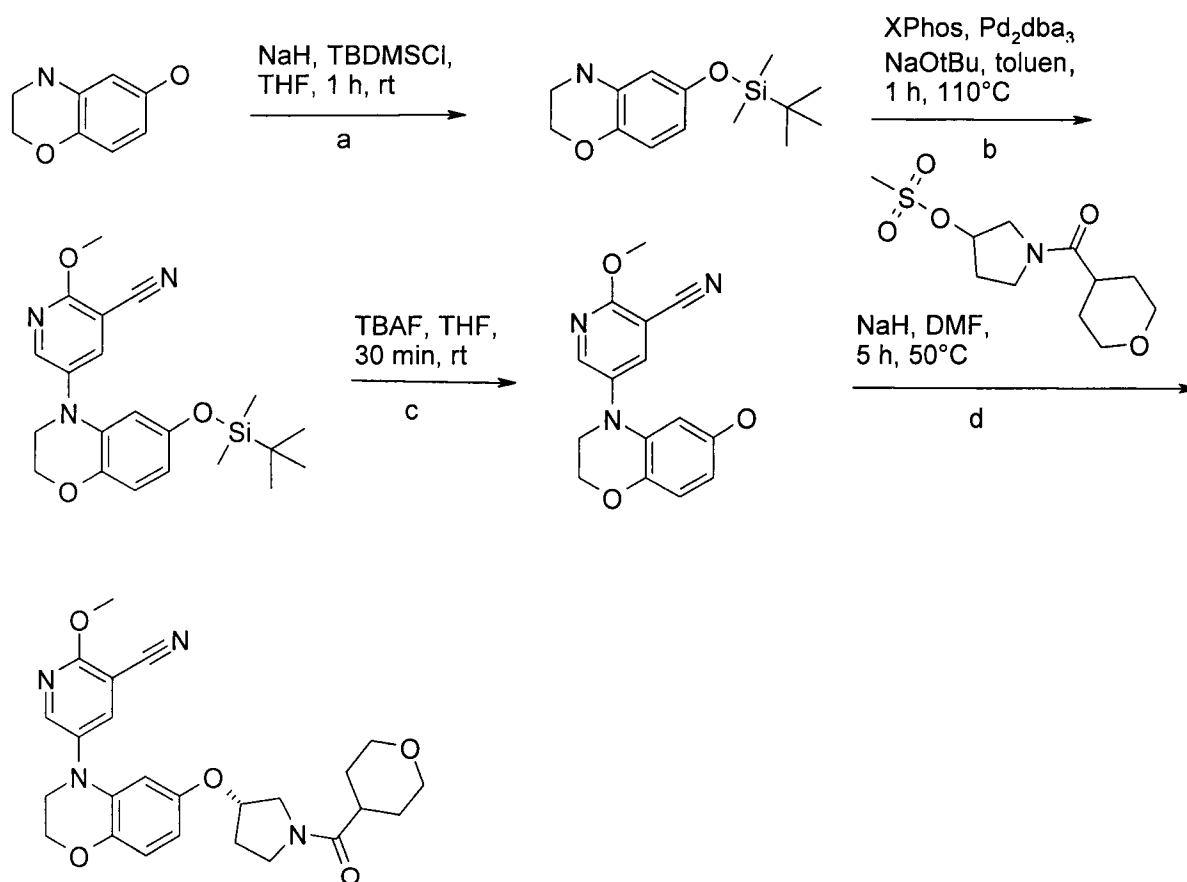
B117	 {{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-hydroxy-cyclohexyl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/3685-26-5	3,13 (M3)	472
B118	 {{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-hydroxy-cyclohexyl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/3685-22-1	3,40 (M3)	472

B119	 <chem>{(S)-3-[4-(5-Difluoromethyl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-6-thiopyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6 / 64096-87-3	0,97 (M1)	538
B120	 <chem>{(S)-3-[4-(5-Difluoromethyl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Axyl clorua 40191-32-0	1,03 (M1)	490

B121	 1-((S)-3-[4-(6-Etansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA14 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA44, axyl clorua CAS 79-03-8	1,42 (M8)	430
B122	 1-((R)-3-((S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl)-pyrrolidin-1-yl)-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA9, CAS 72925-16-7, Sản phẩm thu được sau thực hiện phản ứng khử BOC sử dụng TFA trong CH₂Cl₂ theo cách thông thường và phản ứng axyl hóa theo cách tương tự như ví dụ J	1,66 (M8)	481



Ví dụ C1: 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril (theo sơ đồ 3)



a) 6-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Trong môi trường khí argon, bổ sung từng phần NaH (2,96g, 74,1mmol) vào dung dịch chứa 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (số đăng ký CAS 26021-57-8) (5,60g, 37,0mmol) trong THF (200ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, bổ sung từ từ TBDMSCl (số đăng ký CAS 18162-48-6) (7,26g, 48,2mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et₂O, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄, cô và thu

được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 60:40 trong 15 phút) dưới dạng dầu màu vàng (9,20g, hiệu suất 94%).

HPLC R_{tM10} = 3,65 phút; ESIMS: 266 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,46 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,71 (br s, 1H), 3,91-4,12 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 2H), 0,87-1,01 (s, 9H), 0,03-0,21 (s, 3H).

b) 5-[6-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxynicotinonitril

Trong môi trường khí argon, bổ sung XPhos (số đăng ký CAS 564483-18-7) (0,79g, 1,7mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (số đăng ký CAS 51364-51-3) (1,52g, 1,7mmol) vào huyền phù chứa 6-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (9,00g, 33,2mmol), 5-bromo-2-metoxynicotinonitril (số đăng ký CAS 941294-54-8) (7,79g, 36,6mmol), NaOtBu (4,79g, 49,8mmol) trong toluen (270ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 1 giờ và cô để tạo ra chất rắn màu nâu, chất rắn này được rửa bằng hỗn hợp gồm DCM/MeOH (8:2) và lọc ra. Cô dịch lọc, hòa tan cạn thu được trong DCM/MeOH (8:2), lọc qua hyflo, cô dịch lọc và nghiền bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (10,14g, hiệu suất 77%).

HPLC R_{tM11} = 3,89 phút; ESIMS: 398 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35-8,51 (m, 1H), 8,16-8,31 (m, 1H), 6,60-6,79 (m, 1H), 6,15-6,32 (m, 1H), 5,92-6,09 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,51-3,74 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

c) 5-(6-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-metoxynicotinonitril

Bổ sung TBAF (nồng độ 1M trong THF) (37,7ml, 37,7mmol) vào dung dịch chứa 5-[6-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxynicotinonitril (10g, 25,2mmol) đã được hòa tan trong THF (200ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc, cô pha hữu cơ sau khi làm khô bằng $MgSO_4$ thu được cặn màu nâu, cặn này

được hòa tan trong DCM/MeOH (1:1) và lọc qua hyflo. Cô dịch lọc và nghiền bằng Et₂O thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (6,63g, hiệu suất 93%).

HPLC Rt_{M10}=2,56 phút; ESIMS: 284 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (br. s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,11-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,54-3,68 (m, 2H).

d) 2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril

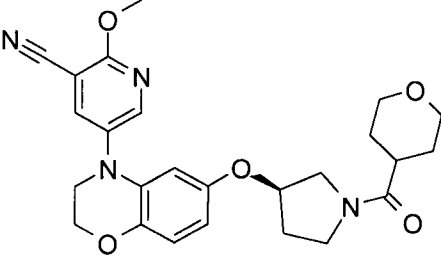
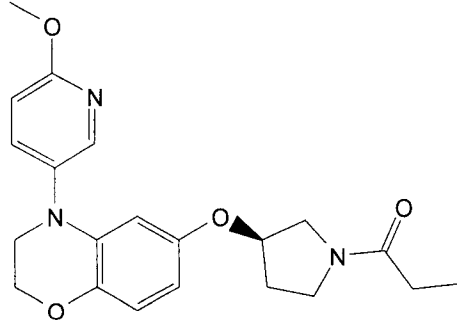
Trong môi trường khí argon, bổ sung NaH (31mg, 0,78mmol) vào dung dịch chứa 5-(6-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-metoxynicotinonitril (100mg, 0,35mmol) trong DMF (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung este (R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic (chất trung gian IC1) (98,0mg, 0,35mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung NaH (0,5 đương lượng, 8,47mg, 0,21mmol) vào, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và bổ sung este (R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic (chất trung gian IC1) (49,0mg, 0,18mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ. Cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo (Sunfire PrepC18 OBD 30x100mm, 5μm; dung môi A: H₂O+TFA 0,1% thể tích; dung môi B: CH₃CN +TFA 0,1% thể tích) thu được, sau khi bazơ hóa các phần gom lại và chiết bằng EtOAc, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (72mg, hiệu suất 43%).

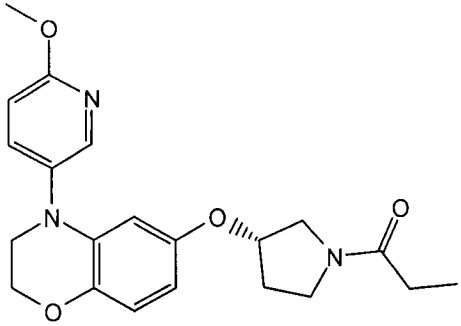
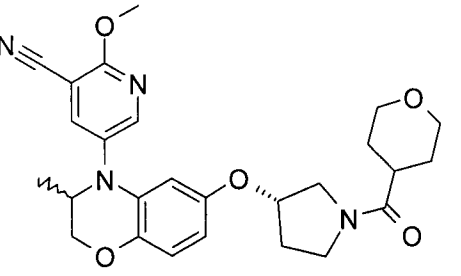
HPLC Rt_{M10}=2,72 phút; ESIMS: 465 [(M+H)⁺].

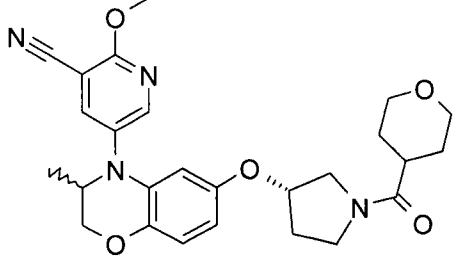
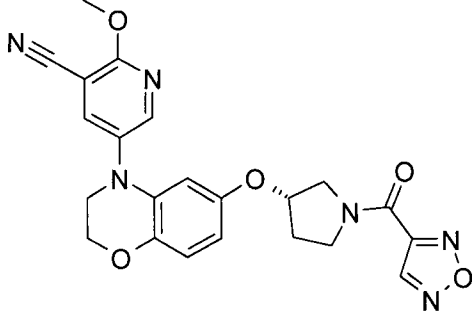
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,90-4,03 (m, 2H), 3,56-3,81 (m, 5H), 3,39-3,54 (m, 3H), 2,59-2,89 (m, 1H), 1,87-2,29 (m, 2H), 1,48-1,87 (m, 4H).

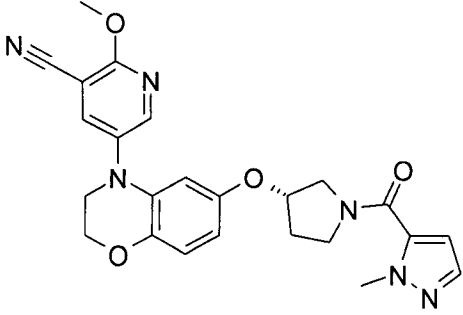
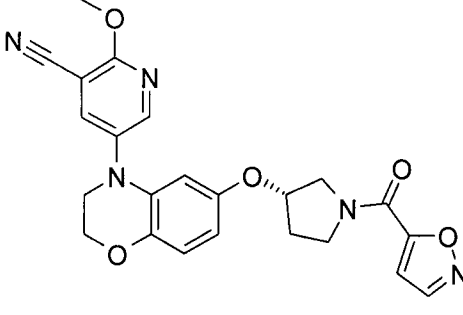
Các ví dụ C2 đến C26: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 3 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ C1.

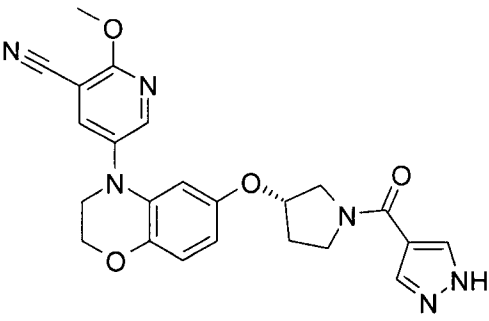
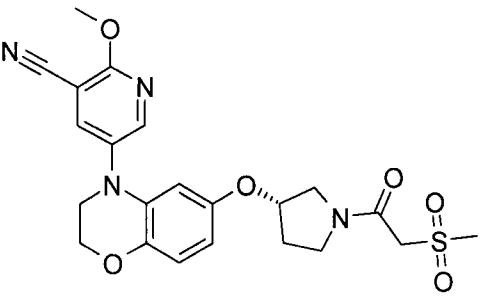
Bảng 3

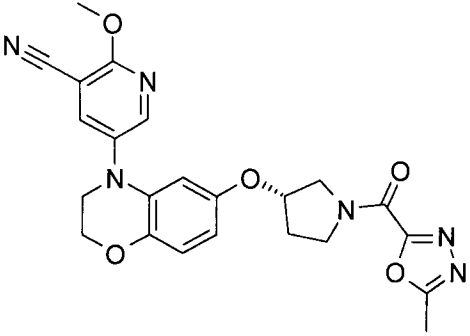
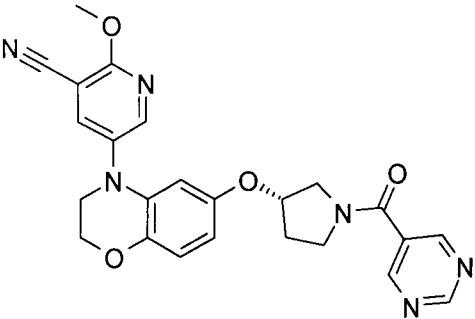
Ví dụ	Hợp chất	UPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
C2	 2-Metoxý-5-{6-[(R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IC2	2,71 (M10)	465
C3	 1-{(R)-3-[4-(6-Metoxý-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA7 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC3 Các tiền chất được sử dụng: IC3	2,71 (M10)	384

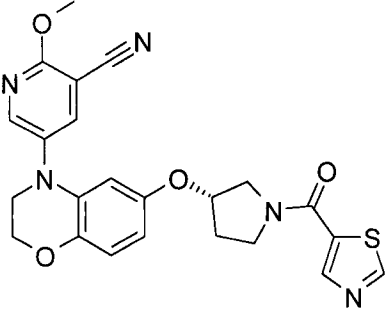
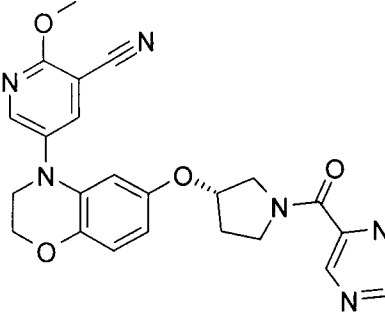
C4	 1-((S)-3-[4-(6-Metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on Điều kiện amin hóa Buchwald: CA7 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC3 Các tiền chất được sử dụng: IC4	2,71 (M10)	384
C5	 2-Metoxi-5-{3-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 704879-75-4, IC1 Phương pháp tách không đối xứng: CD3	2,83 (M10) 16,981 (M5)	479

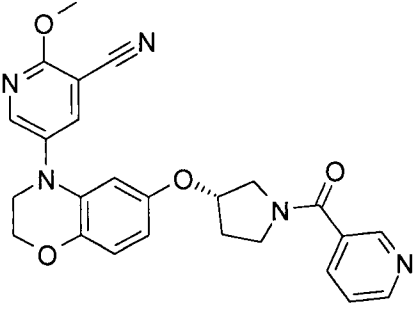
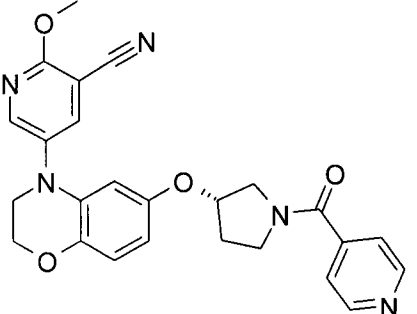
C6	 2-Methoxy-5-{3-methyl-6-[(S)-1-(tetrahydropyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 704879-75-4, IC1 Phương pháp tách không đối xứng : CD3	2,83 (M10) 19,957 (M5)	479
C7	 5-{6-[(S)-1-(Furazan-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/88598-08-7	4,13 (M4)	449

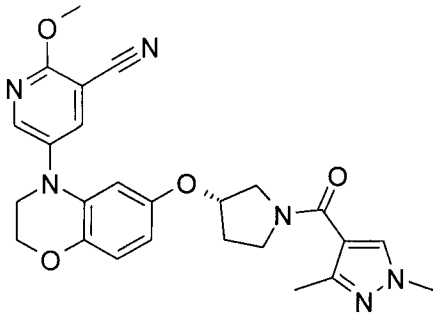
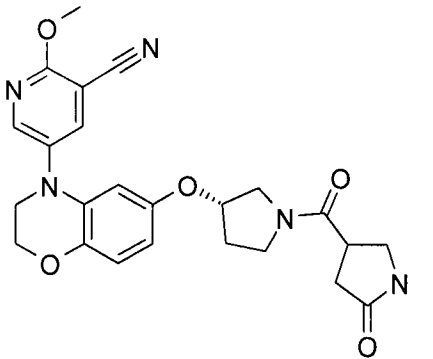
C8	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(2-methyl-2H-pyrazol-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/16034-46-1	4,11 (M4)	461
C9	 5-{6-[(S)-1-(Isoxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/21169-71-1	4,17 (M4)	448

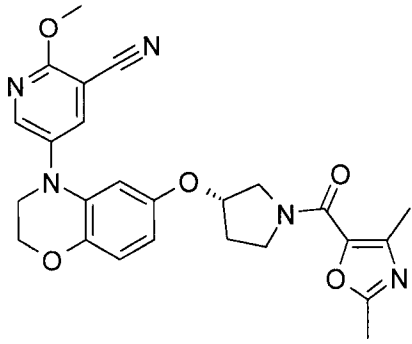
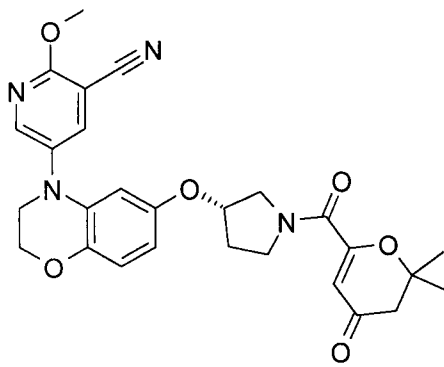
C10	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/37718-11-9	3,60 (M4)	447
C11	 5-{6-[(S)-1-(2-Metansulfonyl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/2516-97-4	3,73 (M4)	473

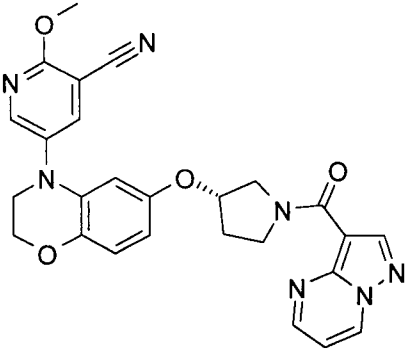
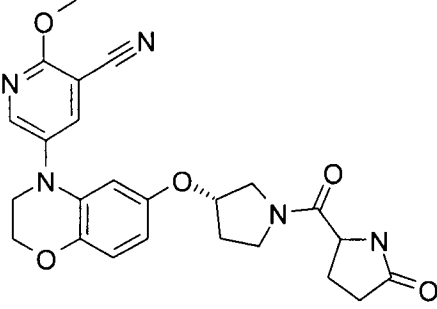
C12	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(5-metyl- [1,3,4]oxadiazol-2-carbonyl)-pyrrolidin-3- yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}- nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57- 8/127423-61-4/IA12/518048-06-1	4,02 (M4)	463
C13	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(pyrimidin-5- carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro- benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57- 8/127423-61-4/IA12/4595-61-3	3,72 (M4)	459

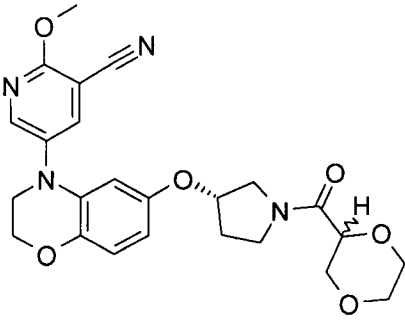
C14	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(thiazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 14527-41-4	4,02 (M4)	464
C15	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(pyrazin-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 1339899-95-4	4,03 (M3)	459

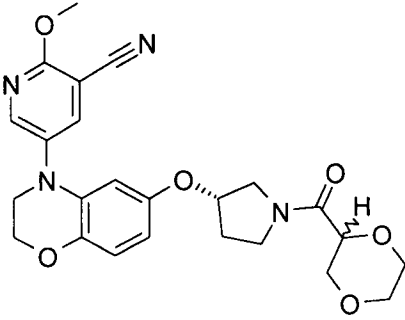
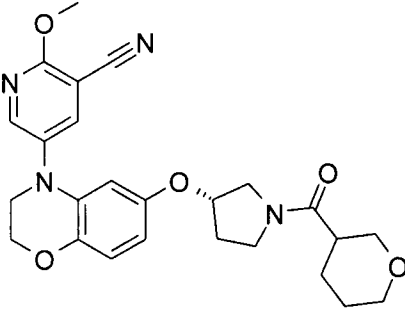
C16	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(pyridin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 59-67-6	3,27 (M3)	458
C17	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 5-22-1	3,20 (M3)	458

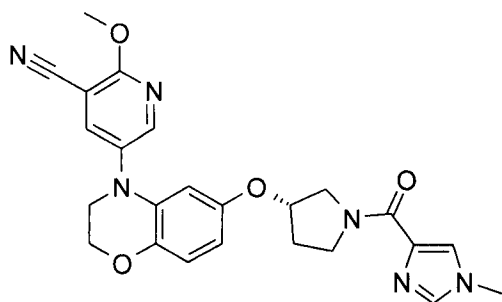
C18	 5-{6-[(S)-1-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 78703-53-4	3,91 (M3)	475
C19	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 7268-43-1	3,44 (M3)	464

C20	 5-{6-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 2510-37-4	4,27 (M3)	476
C21	 5-{6-[(S)-1-(6,6-Dimethyl-4-oxo-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 80866-93-9	4,33 (M3)	505

C22	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 25940-35-6	3,87 (M3)	498
C23	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 149-87-1	3,47 (M3)	464

C24	 5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxan-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxynicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng : CD7	2,68 (M10) 22,58 (CD7)	467

C25	 5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxan-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng : CD7	2,68 (M10) 33,80 (CD7)	467
C26	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 873397-34-3	1,57 (M9)	465



Ví dụ D1: (S)-2-methoxy-5-(6-((1-(1-methyl-1H-imidazol-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril (theo sơ đồ 4)

a1) 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin

Dung dịch được khuấy chứa 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-ol (số đăng ký CAS 226021-57-8) (6,00g, 39,70mmol) trong THF (200ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 3,18g, 79,00mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, TBDMSCl (7,78g, 51,6mmol) được bổ sung vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khoảng thời gian này, bổ sung diethyl ete (500ml) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (100ml) vào. Chiết lớp nước bằng diethyl ete, và làm khô các phần chiết hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient xyclohexan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng.

HPLC Rt_{M11} = 3,37 phút; ESIMS: 266 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,48-6,44 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 5,94-5,89 (m, 1H), 5,76-5,70 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

b1) 5-(6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)-2-metoxynicotinonitril

Dung dịch được khuấy chứa 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (8,88g, 32,80mmol) trong toluen (270ml) được xử lý bằng 5-bromo-2-metoxynicotinonitril (số đăng ký CAS 941294-54-8) (7,68g, 36,10mmol), NaOtBu (4,87g, 49,2mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (số

đăng ký CAS 564483-18-7) (0,806g, 1,64mmol), và Pd_2dba_3 (1,501g, 1,64mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 1,5 giờ. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong DCM (200ml), lọc qua đệm xelit, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong MeOH, và siêu âm vài lần để thu được kết tủa màu vàng/màu cam. Lọc cặn thu được, rửa bằng metanol, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

HPLC Rt_{M11} = 3,90 phút; ESIMS: 398 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,45-8,42 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,24-6,19 (m, 1H), 6,06-6,03 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Phương pháp khác b2: dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (số đăng ký CAS 564483-18-7) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ được thay thế bằng bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi (số đăng ký CAS 53199-31-8).

c1) 5-(6-hydroxy-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)-2-metoxynicotinonitril

Dung dịch được khuấy chứa 5-(6-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)-2-metoxynicotinonitril (10,85g, 27,30mmol) trong THF (220ml) được xử lý bằng TBAF (1,0M trong THF, 40,9ml, 40,90mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOAc (300ml) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (200ml) vào. Các phần chiết hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách nghiền bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

HPLC Rt_{M11} = 2,00 phút; ESIMS: 284 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H).

d1) (S)-*tert*-butyl 3-((4-(5-cyano-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa 5-(6-hydroxy-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)-2-metoxynicotinonitril (3,70g, 13,06mmol) trong DMF (60ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,31g, 32,70mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khoảng thời gian này, bổ sung (R)-1-Boc-3-metansulfonyloxypyrolidin (số đăng ký CAS 141699-57-2) (5,36g, 19,59mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient xyclohexan/axeton) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

HPLC $R_{t_{M11}} = 3,13$ phút; ESIMS: 453 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,59-3,39 (m, 4H), 2,17-1,92 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Phương pháp khác d2: rượu mesylat hóa, natri hydrua và DMF lần lượt được thay thế bằng hydroxy-isoxazolidin, DEAD và THF sử dụng điều kiện Mitsunobu được mô tả trong phương pháp CC4.

e1) (S)-2-metoxy-5-(6-(pyrolidin-3-yloxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril

Dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 3-(((4-(5-cyano-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (4,35g, 9,32mmol) trong DCM (160ml) được xử lý bằng TFA (35,9ml, 466mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong DCM (500ml), và bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa (500ml) vào. Rửa các phần chiết hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa (50ml), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô (hợp chất nêu ở đề mục này, chất rắn màu vàng) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLC $R_{t_{M10}} = 2,06$ phút; ESIMS: 353 [(M+H)⁺].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,22-2,90 (m, 4H), 2,08-1,88 (m, 2H).

f1) (S)-2-metoxi-5-(6-((1-(1-metyl-1H-imidazol-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril

Dung dịch được khuấy chứa axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (số đăng ký CAS 41716-18-1) (0,578g, 4,45mmol) trong DMF (40ml) được xử lý bằng HOBT (0,695g, 4,45mmol), EDC (0,870g, 4,45mmol) và Et_3N (1,24ml, 8,90mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau khoảng thời gian này, bổ sung (S)-2-metoxi-5-(6-(pyrrolidin-3-yloxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril (1,10g, 2,97mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng thời gian này, cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong DCM (200ml), và bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa (200ml) vào. Làm khô các phần chiết hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (gradient DCM/metanol) và HPLC điều chế (cột SunFire C18, gradient $\text{CH}_3\text{CN}/1\%$ TFA trong H_2O , các phân đoạn tinh khiết được xử lý bằng DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa; làm khô các phần chiết hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng.

HPLC $\text{Rt}_{\text{M10}} = 2,27$ phút; ESIMS: 461 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,46-8,41 (m, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,25-4,11 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,98-3,78 (m, 1H), 3,70-3,41 (m, 7H), 2,10-1,93 (m, 2H).

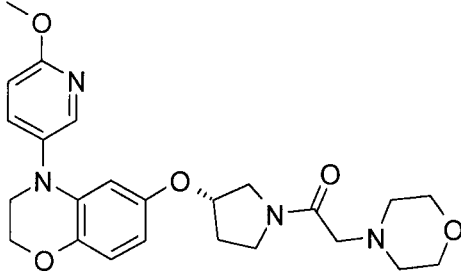
Phương pháp khác f2: axit carboxylic, HOBT, EDC và DMF được thay thế bằng clorua axit carboxylic và DCM.

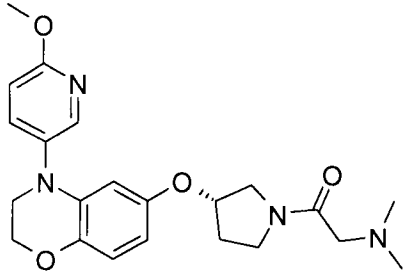
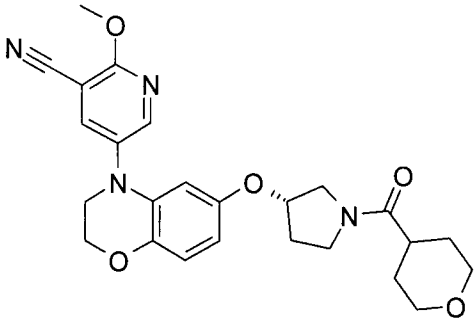
Phương pháp khác f3: axit carboxylic, HOBT, EDC và DMF được thay thế bằng cloformat và DCM.

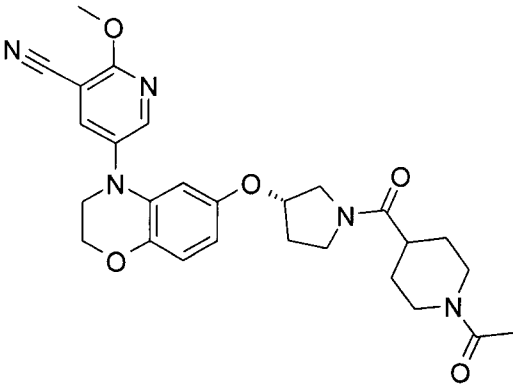
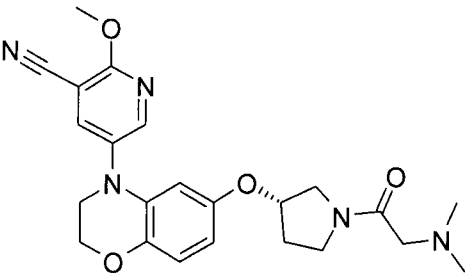
Phương pháp khác f4: axit carboxylic, HOBT và EDC được thay thế bằng clorua carbamic.

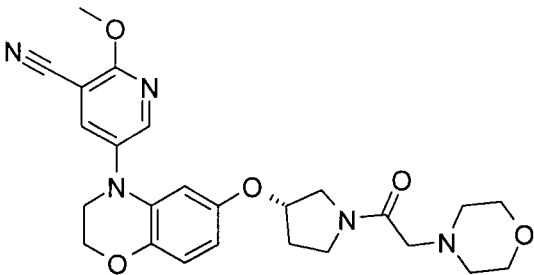
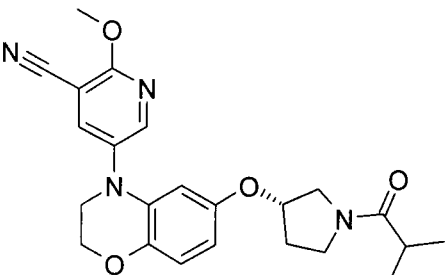
Các ví dụ D2 đến D40: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 4 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ D1.

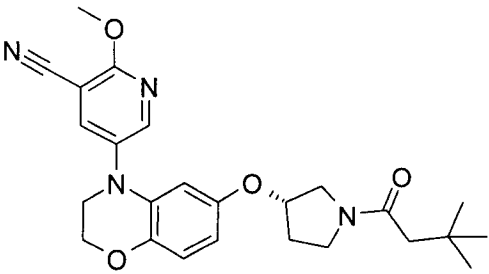
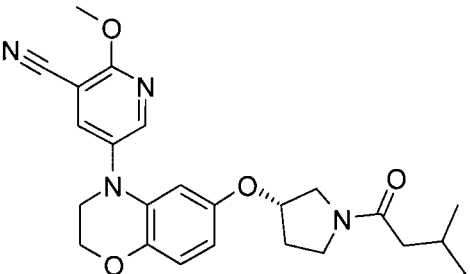
Bảng 4

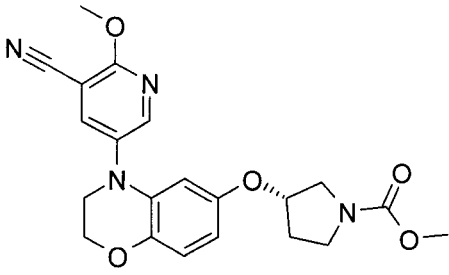
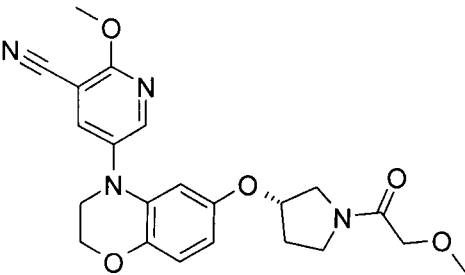
Ví dụ	Hợp chất	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
D2	 1-((S)-3-(4-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-morpholin-4-yl-etanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b2 (chất trung gian: số đăng ký CAS 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 89531-58-8)	2,07 (M10)	455

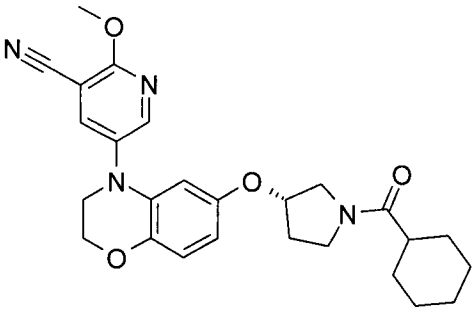
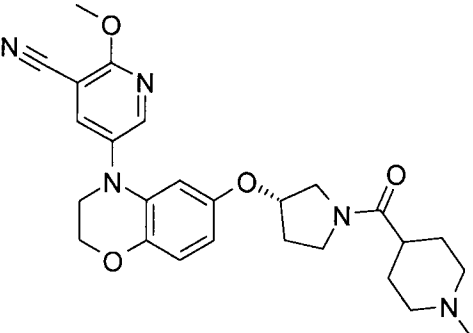
D3	 2-Dimethylamino-1-((S)-3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-ethanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 1118-68-9)	2,08 (M10)	413
D4	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b2 (chất trung gian IA12), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 40191-32-0)	2,72 (M10)	465

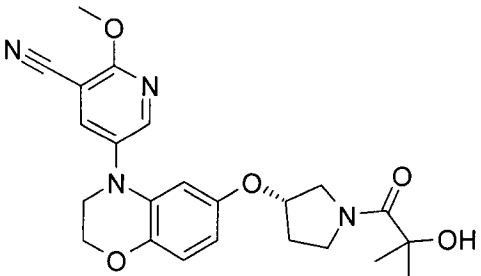
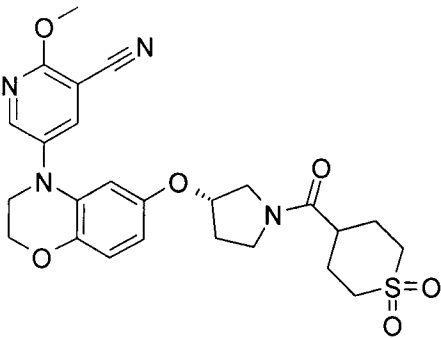
D5	 5-{6-[(S)-1-(1-Axetyl-piperidin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 25503-90-6)	2,61 (M10)	506
D6	 5-{6-[(S)-1-(2-Dimethylamino-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 1118-68-9)	2,22 (M10)	438

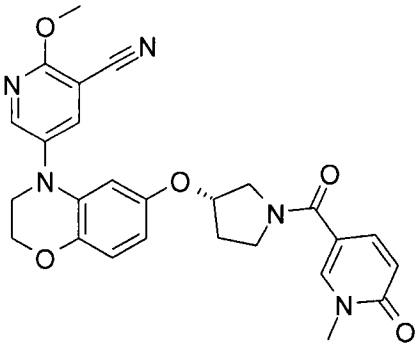
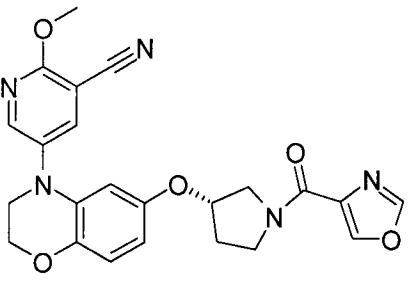
D7	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(2-morpholin-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-3-yloxy}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 89531-58-8)	2,14 (M10)	480
D8	 5-[6-((S)-1-Isobutyryl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 89531-58-8)	2,14 (M10)	480

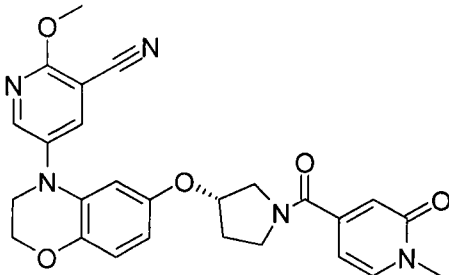
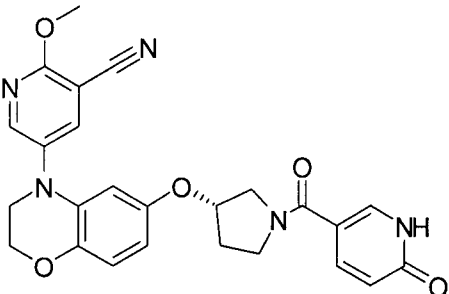
D9	 5-{6-[(S)-1-(3,3-Dimethyl-butyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 7065-46-5)	3,19 (M10)	451
D10	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 108-12-3)	3,06 (M10)	437

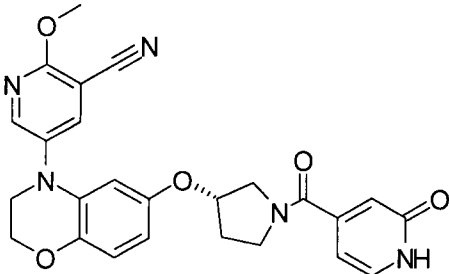
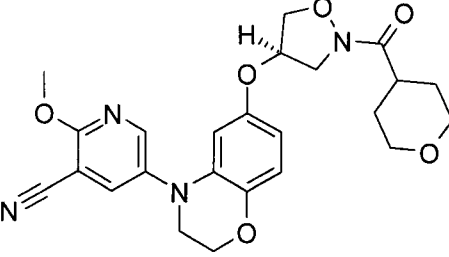
D11	 Este metyl của axit (S)-3-[4-(5-cyano-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f3 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 79-22-1)	2,96 (M10)	411
D12	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(2-methoxy-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 38870-89-2)	2,63 (M10)	425

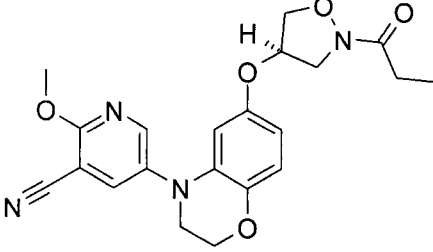
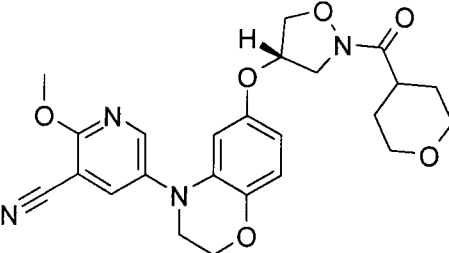
D13	 5-[6-((S)-1-Xyclohexancarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxý-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 2719-27-9)	3,22 (M10)	463
D14	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-piperidin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 68947-43-3)	2,23 (M10)	478

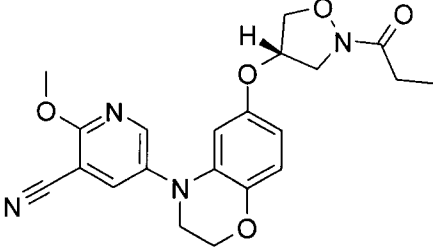
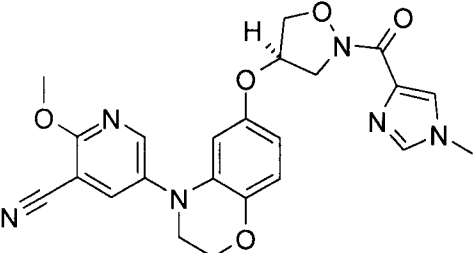
D15	 5-{6-[(S)-1-(2-Hydroxy-2-methyl-propionyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 594-61-6)	2,67 (M10)	439
D16	 5-{6-[(S)-1-(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 64096-87-3)	1,62 (M8)	513

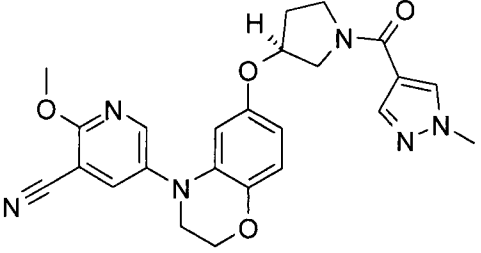
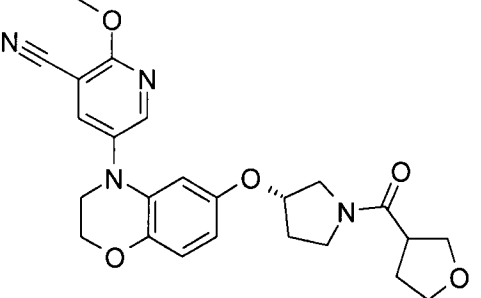
D17	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 3719-45-7)	1,55 (M13)	488
D18	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(oxazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 23012-13-7)	1,75 (M13)	448

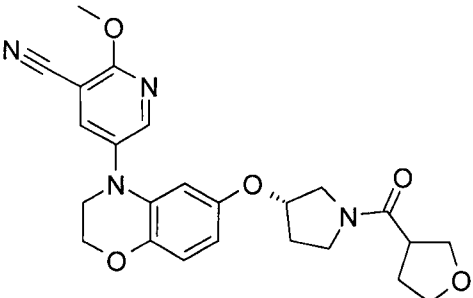
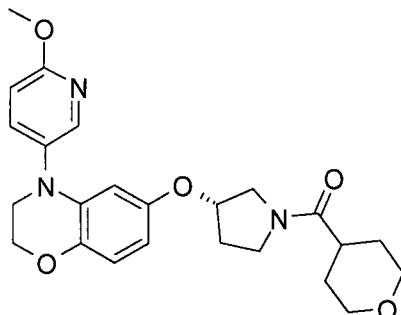
D19	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 33972-97-3)	1,56 (M13)	488
D20	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 5006-66-6)	1,60 (M8)	474

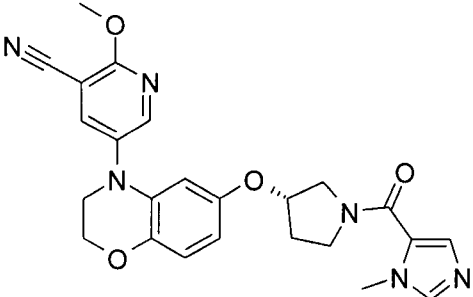
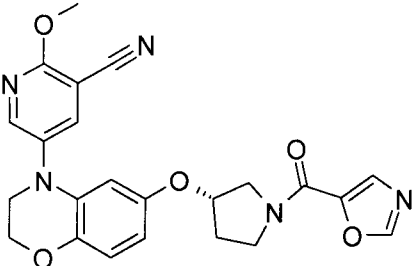
D21	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 22282-72-0)	1,50 (M13)	474
D22	 2-Methoxy-5-{6-[(R)-2-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d2 (chất trung gian Số đăng ký CAS 878385-72-9), e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 40191-32-0)	3,01 (M10)	467

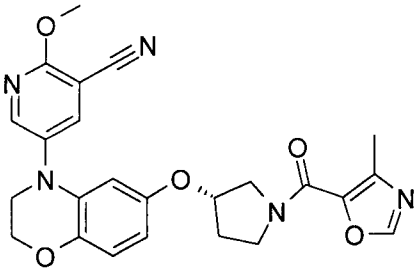
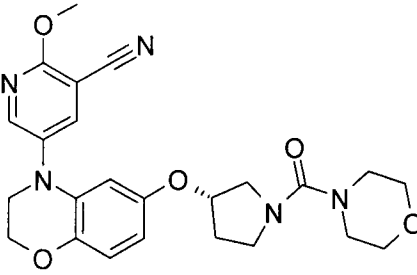
D23	 2-Methoxy-5-[6-((R)-2-propionyl-isoxazolidin-4-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d2 (chất trung gian Số đăng ký CAS 878385-72-9), e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 79-03-8)	3,11 (M10)	411
D24	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-2-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d2 (chất trung gian Số đăng ký CAS 1092454-84-6), e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 40191-32-0)	1,63 (M9)	467

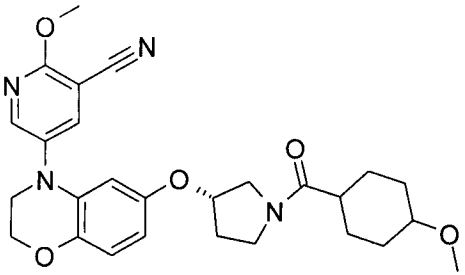
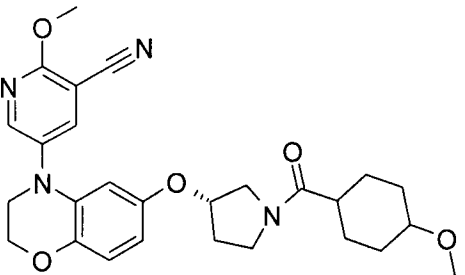
D25	 2-Methoxy-5-[6-((S)-2-propionyl-isoxazolidin-4-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d2 (chất trung gian Số đăng ký CAS 1092454-84-6), e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 79-03-8)	1,66 (M9)	411
D26	 2-Methoxy-5-{6-[(R)-2-(1-methyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 41716-18-1)	2,31 (M10)	463

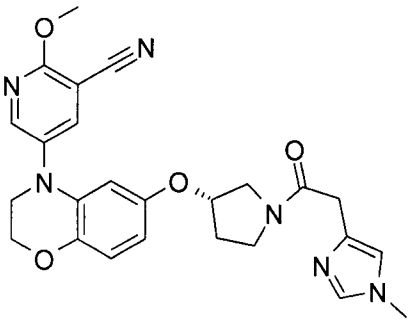
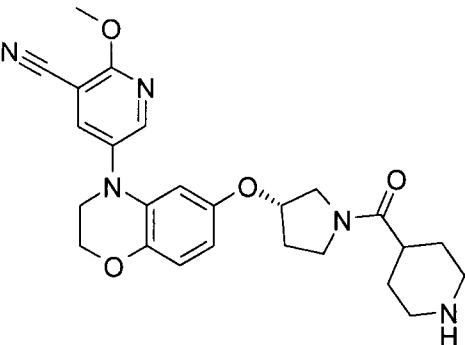
D27	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 5952-92-1)	2,62 (M10)	461
D28	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-furan-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 89364-31-8). Chất đồng phân 1	2,68 (M10)	451

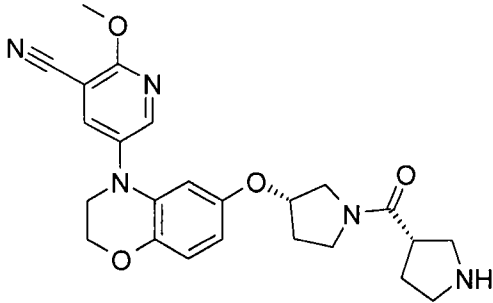
D29	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-furan-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 89364-31-8). Chất đồng phân 2	2,68 (M10)	451
D30	 {(S)-3-[4-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b2 (chất trung gian Số đăng ký CAS 163129-79-1), c1, d1, e1, f2 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 40191-32-0)	2,63 (M10)	440

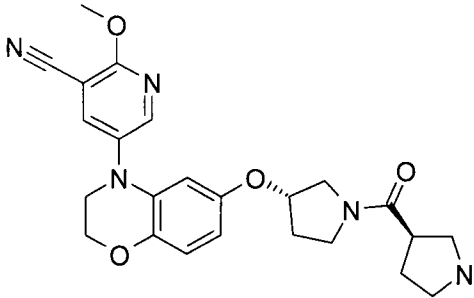
D31	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(3-metyl-3H-imidazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 41806-40-0)	2,24 (M10)	461
D32	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 118994-90-4)	1,69 (M13)	448

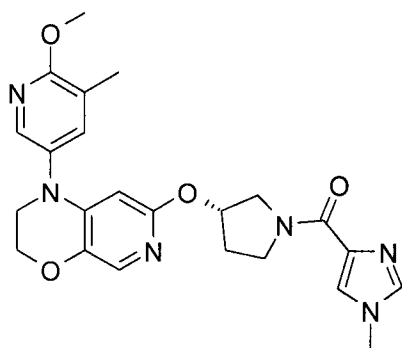
D33	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(4-methyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 2510-32-9)	1,80 (M13)	462
D34	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(morpholin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f4 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 15159-40-7)	1,77 (M13)	466

D35	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(4-methoxy-xyclohexancarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 95233-12-8) Chất đồng phân 1	1,90 (M13)	493
D36	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(4-methoxy-xyclohexancarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 95233-12-8) Chất đồng phân 2	2,01 (M13)	493

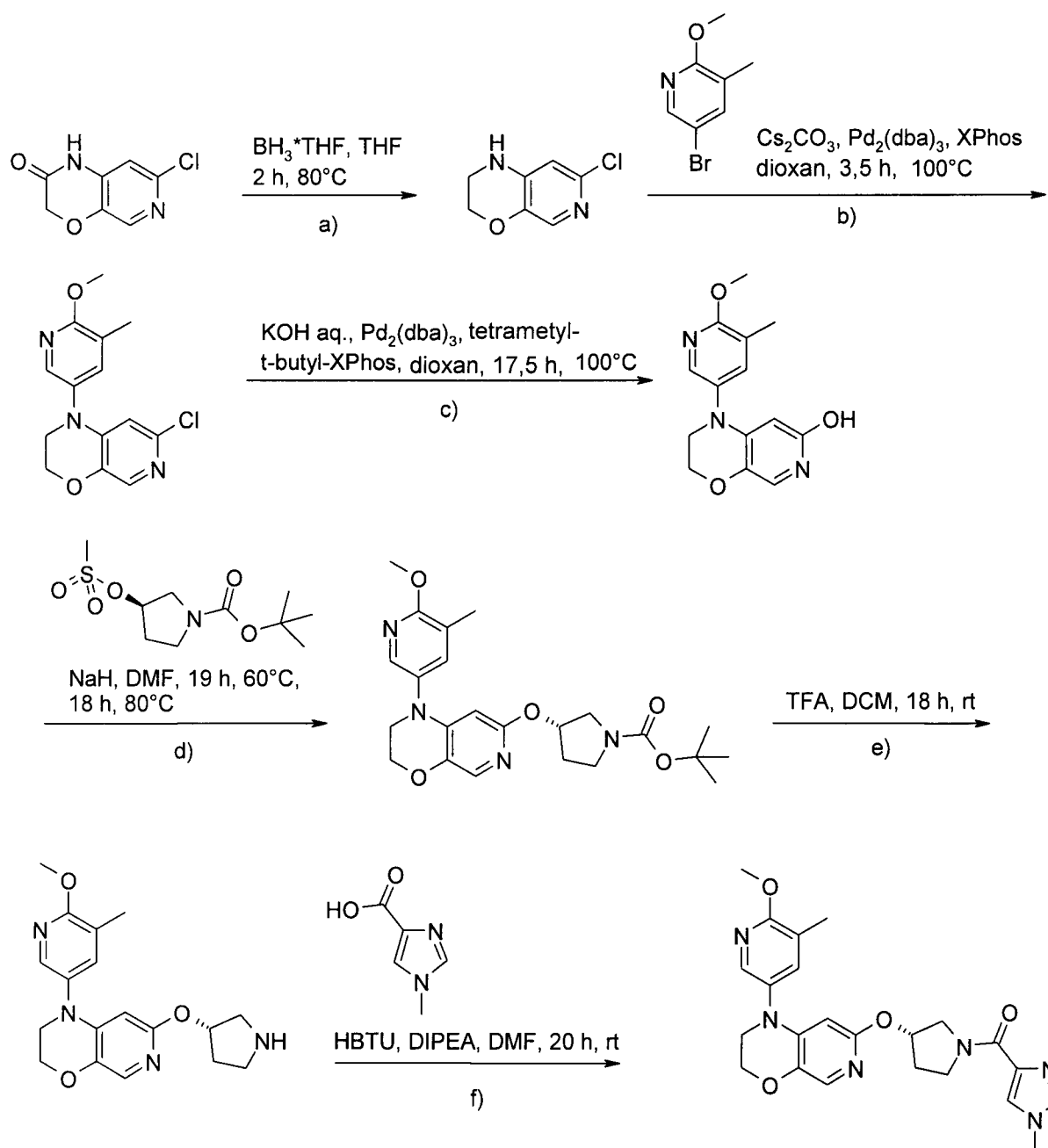
D37	 2-Metoxý-5-(6-((S)-1-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-axetyl]-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 (chất trung gian Số đăng ký CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (chất trung gian: Số đăng ký CAS 2625-49-2)	1,28 (M13)	475
D38	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(piperidin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 chất trung gian IA12, c1, d1 Số đăng ký CAS 127423-61-4, f1 Số đăng ký CAS 84358-13-4 bước cuối cùng: loại bỏ nhóm bảo vệ BOC bằng cách sử dụng TFA theo cách thông thường.	2,19 (M10)	464

D39	 2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-((S)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 chất trung gian Số đăng ký CAS IA12, c1, d1 Số đăng ký CAS 127423-61-4, f1 Số đăng ký CAS 140148-70-5 bước cuối cùng: loại bỏ nhóm bảo vệ BOC bằng cách sử dụng TFA theo cách thông thường.	2,24 (M10)	450

D40	 2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-((R)-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Phương pháp tổng hợp được dùng: a1, b1 chất trung gian IA12, c1, d1 Số đăng ký CAS 127423-61-4, f1 Số đăng ký CAS 72925-16-7, bước cuối cùng: loại bỏ nhóm bảo vệ BOC bằng cách sử dụng TFA theo cách thông thường.	2,24 (M10)	450



Ví dụ E1: {(S)-3-[1-(6-Metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon (theo sơ đồ 5)



a) 7-Clo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Hỗn hợp gồm 7-clo-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-2-on (số đăng ký CAS 928118-43-8) (630mg, 3,41mmol) và $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M trong THF) (10,2ml, 10,2mmol) trong THF (20ml) được khuấy trong 2 giờ ở 80°C . Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng MeOH, bổ sung dung dịch NaOH 1M vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50 trong

12 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (432mg, hiệu suất 74%).

HPLC R_{tM1} = 0,47 phút; ESIMS: 171 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H) 4,21-4,25 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H).

b) 7-Clo-1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]-oxazin

Hỗn hợp gồm 7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (127mg, 0,74mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (số đăng ký CAS 760207-87-2) (0,196g, 0,986mmol), Cs₂CO₃ (534mg, 1,64mmol) và XPhos (28mg, 0,06mmol) trong dioxan (3,5ml) được loại khí bằng argon và bổ sung Pd₂(dba)₃ (27mg, 0,03mmol) vào. Sau khi khuấy trong 3,5 giờ ở 100°C, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 95:5 đến 40:60 trong 14 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn có màu nhạt (190mg, hiệu suất 87%).

HPLC R_{tM1} = 1,04 phút; ESIMS: 292 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,34-4,37 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,68-3,72 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

c) 1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol

Hỗn hợp gồm 7-clo-1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (190mg, 0,65mmol), tetrametyl-t-butyl-XPhos (13mg, 0,03mmol) trong dioxan (3ml) và dung dịch KOH 5M (0,04ml, 1,95mmol) được loại khí bằng argon và Pd₂(dba)₃ (6mg, 0,01mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 17,5 giờ ở 100°C, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, làm khô dịch lọc bằng Na₂SO₄, lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (EtOAc/MeOH 100:0 đến 85:15 trong 17 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (111mg, hiệu suất 62%).

HPLC R_{tM1} = 0,67 phút; ESIMS: 274 [(M+H)⁺].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,32 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,17-4,21 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa 1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol (111mg, 0,41mmol) trong DMF (3ml) được xử lý bằng NaH (33mg, 0,81mmol) trong 10 phút ở 20°C. Bổ sung este tert-butyl của axit (R)-3-metansulfonyloxy-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (162mg, 0,61mmol) vào. Sau khi khuấy trong 19 giờ ở 60°C và 18 giờ ở 80°C, bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa vào và chiết hỗn hợp phản ứng bằng TBME. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 93:7 đến 40:60 trong 13,5 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (107mg, hiệu suất 59%).

HPLC R_{tM} = 1,21 phút; ESIMS: 443 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,32 (br s 1H), 5,71 (s, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,32 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,37-3,61 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 0,82-0,97 (m, 2H).

e) 1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]-oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (103mg, 0,23mmol) và TFA (0,179ml, 2,33mmol) trong DCM (1,8ml) được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa vào và chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và bay hơi, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (72mg, hiệu suất 90%).

HPLC R_{tM} = 0,64 phút; ESIMS: 343 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,29-5,35 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,65-3,69 (m, 2H), 2,82-3,14 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,80-2,10 (m, 2H).

f) {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon

Hỗn hợp gồm axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (số đăng ký CAS 41716-18-1) (15mg, 0,12mmol), HBTU (53mg, 0,14mmol) và DIPEA (0,025ml, 0,14mmol) trong DMF (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung dung dịch chứa 1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (0,037g, 0,11mmol) trong DMF (0,6ml) vào. Sau khi khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18, H_2O + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA 90:10 đến 60:40 trong 16 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (24mg, hiệu suất 49%).

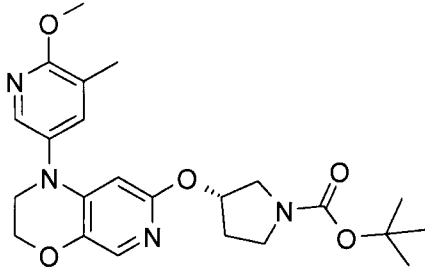
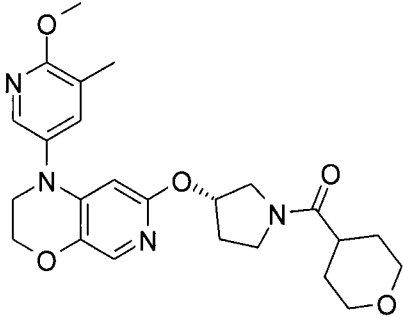
HPLC R_{tM1} = 0,74 phút; ESIMS: 451 $[(M+H)^+]$.

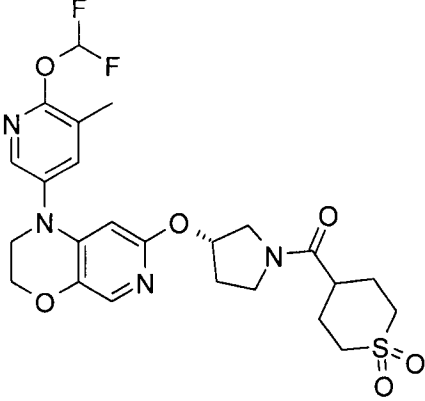
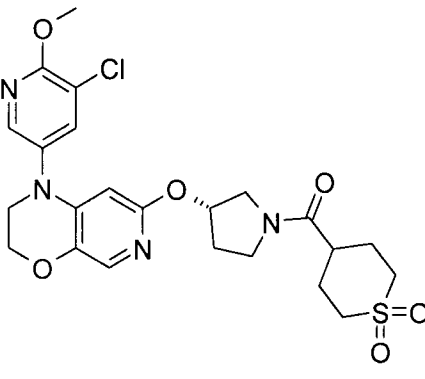
^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,00 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,29-5,40 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77-4,19 (m, 2H), 3,66 (m, 5H), 3,39-3,63 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,89-2,11 (m, 2H).

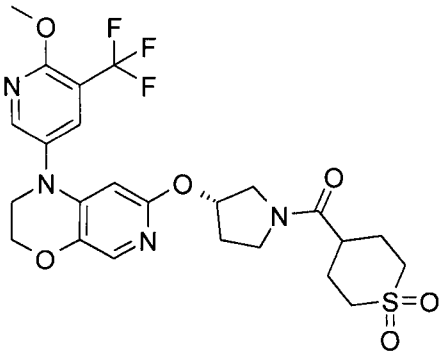
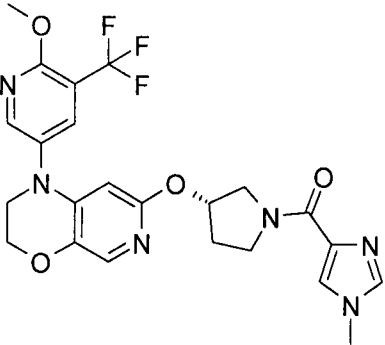
Các ví dụ E2 đến E11: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 5 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ E1.

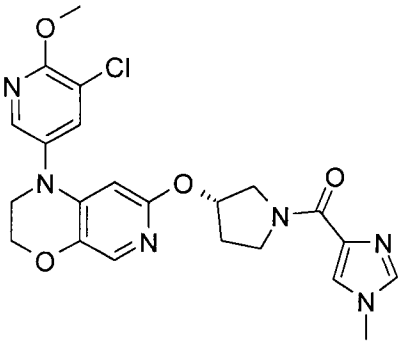
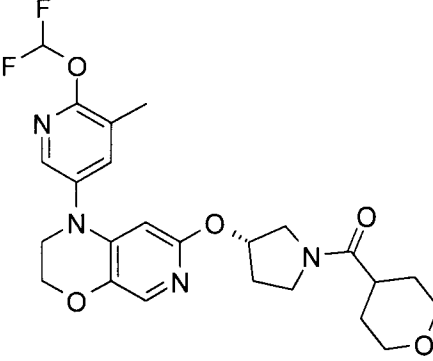
Bảng 5

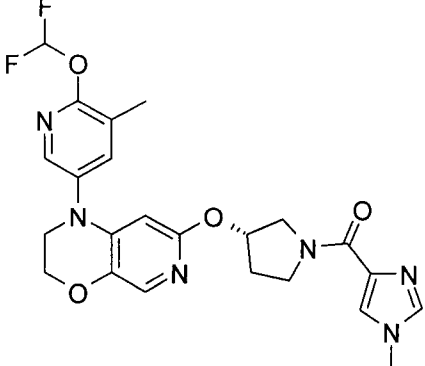
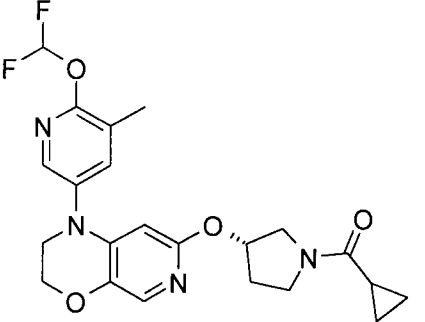
Ví dụ	Hợp chất/điều kiện phản ứng	HPLC [phút] (phương pháp)	R_t MS [m/z; (M+1) $^+$]

E2	 Este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, IA9, 127423-61-4	1,19 (M1)	443
E3	 {(S)-3-[1-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA9, axyl clorua 40191-32-0	0,84 (M1)	455

E4	 <chem>{(S)-3-[1-(6-Difluoromethoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, IA8, 127423-61-4, 64096-87-3	1,09 (M1)	328
E5	 <chem>{(S)-3-[1-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-metanon</chem> Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 64096-87-3	0,79 (M1)	523

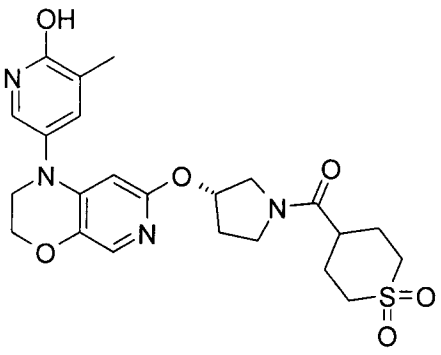
E6	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA21/64096-87-3	0,92 (M1)	557
E7	 {(S)-3-[1-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA21/41716-18-1	0,87 (M1)	505

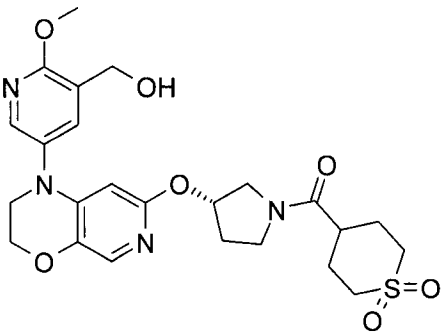
E8	 <chem>Cc1nc(C(=O)N2CC[C@H]2Oc3cc4nc5cc(OC)c(Cl)cn5n4c3O)ccn1</chem> {(S)-3-[1-(5-Cl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 41716-18-1	0,75 (M1)	471
E9	 <chem>Cc1cc(C(=O)N2CC[C@H]2Oc3cc4nc5cc(OC(F)F)cn5n4c3O)ccn1</chem> {(S)-3-[1-(6-Diflometoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/5337-03-1	0,95 (M1)	491

E10	 <chem>Cc1cc(C2=CC(OC(F)F)=CN2)nc3c1OCCN3C(=O)N4C=CN(C)C4</chem> {(S)-3-[1-(6-Diflometoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/41716-18-1	0,84 (M1)	487
E11	 <chem>Cc1cc(C2=CC(OC(F)F)=CN2)nc3c1OCCN3C(=O)C4CC4</chem> Xyclopropyl-{(S)-3-[1-(6-diflometoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/Axyl clorua: 4023-34-1	1,01 (M1)	447

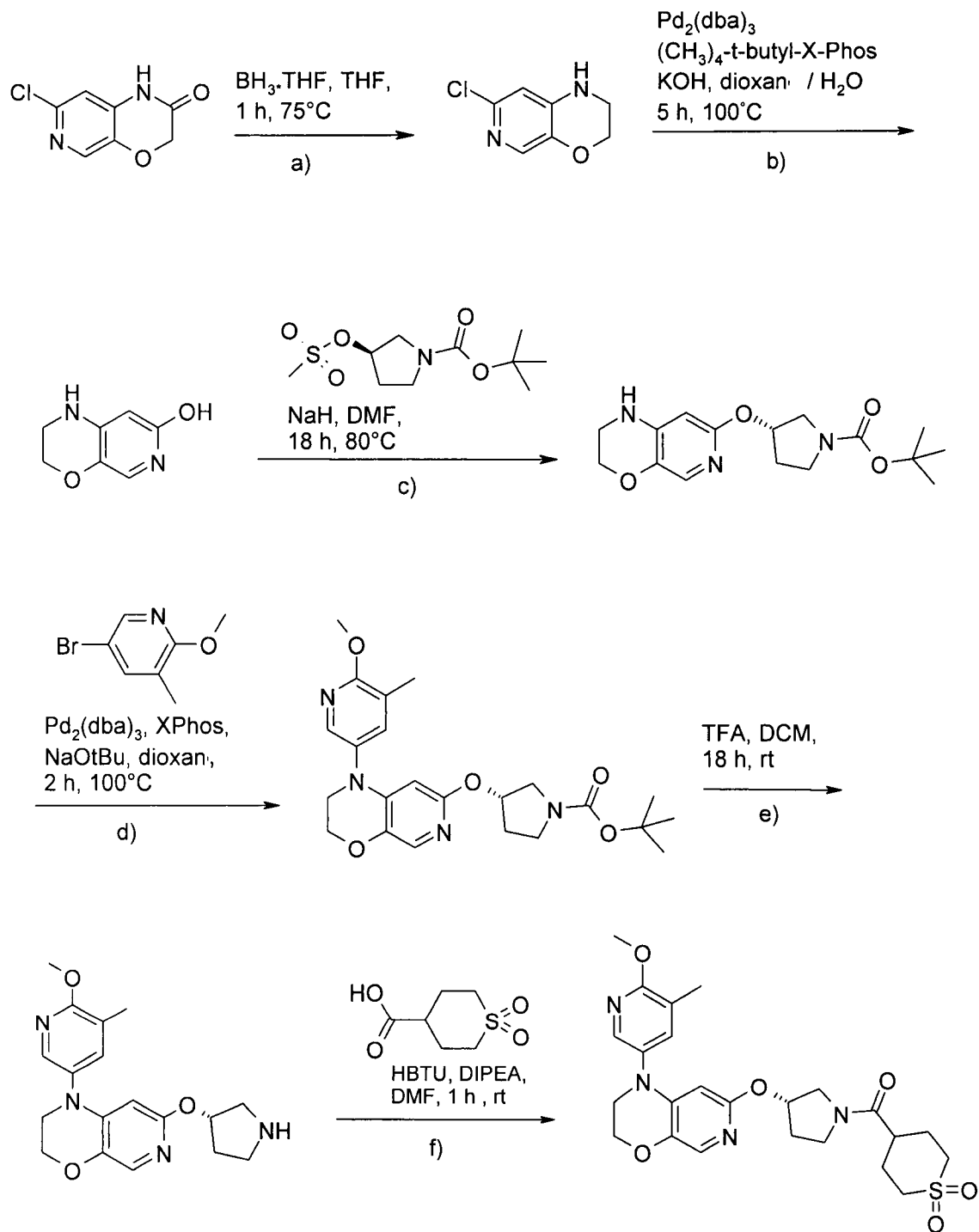
Các ví dụ tham khảo E12 và E13: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 5a được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ E1, sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp.

Bảng 5a

Ví dụ tham khảo	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
E12	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-hydroxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB7 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA69/64096-87-3	0,54 (M16)	489

E13	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(5-hydroxymethyl-6-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB7 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA70/64096-87-3	0,63 (M16)	519

Ví dụ F1: (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon (theo sơ đồ 6)



a) 7-Cl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Dung dịch chứa 7-clo-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-2-on (số đăng ký CAS 928118-43-8) (3,70g, 20mmol) trong THF (63ml) được xử lý bằng $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M

trong THF, 47ml, 47mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 75°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng metanol (24ml, 600mmol). Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cạn thu được với EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,3g, hiệu suất 96%).

UPLC Rt_{M1} = 0,47 phút; ESIMS: 171 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,53 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,17-3,38 (m, 2H).

b) 2,3-Dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol

Hỗn hợp gồm 7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (1,08g, 6,33mmol), dung dịch KOH (1,07g, 19mmol KOH trong 5,4ml nước), 2-di-*t*-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6-tri-*i*-propylbiphenyl 98% (0,30g, 0,63mmol) và Pd₂(dba)₃ (0,29g, 0,32mmol) trong dioxan (32,5ml) được loại khí ba lần bằng nitơ, ống được bịt kín và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng EtOAc và metanol. Cô dịch lọc và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH, 98:2 đến 75:25) dưới dạng cặn màu cam (660mg, hiệu suất 69%)

UPLC Rt_{M1} = 0,34 phút; ESIMS: 153 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,33 (br s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,25 (m, 2H).

c) este tert-butyl của axit (S)-3-(2,3-Dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic

Dung dịch khan chứa 2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol (0,66g, 4,34mmol) và ester tert-butyl của axit (R)-3-metansulfonyloxy-pyrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (1,73g, 6,51mmol) trong DMF (40ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,21g, 8,68mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn

hợp phản ứng bằng TBME và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/ EtOAc , 95:5 đến 30:70) dưới dạng dầu màu vàng (1,035g, độ tinh khiết 75%, hiệu suất 56%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,65$ phút; ESIMS: 322 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,25-4,41 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,38-3,66 (m, 6H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,46 (d, 9H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Hỗn hợp gồm este tert-butyl của axit (S)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (254mg, 0,79mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (số đăng ký CAS 760207-87-2) (208mg, 1,03mmol), XPhos (30mg, 0,06mmol), và NaOtBu (167mg, 1,74mmol) trong dioxan (6ml) được loại khí bằng argon trong 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29mg, 0,03mmol) vào. Ống phản ứng được nạp khí argon, đậy nắp và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng EtOAc và dịch lọc được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chiết lại lớp nước hai lần bằng EtOAc , làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/ EtOAc , 100:0 đến 50:50) dưới dạng gôm trong (274mg, hiệu suất 78%). UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=1,20$ phút; ESIMS: 443 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,34-5,46 (m, 1H), 4,31 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,34-3,62 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

e) 1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (364mg, 0,82mmol) trong DCM (6ml) được xử lý bằng TFA (0,63ml, 8,23mmol) và khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu đỏ, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (313mg, độ tinh khiết 90%, hiệu suất định lượng).

UPLC R_{tM1} = 0,65 phút; ESIMS: 343 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,26-5,36 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 2,95-3,15 (m, 3H), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H).

f) (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon

Dung dịch chứa axit 1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-carboxylic (số đăng ký CAS 64096-87-3) (106mg, 0,59mmol) trong DMF (4ml) được xử lý bằng HBTU (225mg, 0,59mmol) và DIPEA (0,24ml, 1,37mmol). Khuấy dung dịch màu cam thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 1-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (156mg, 0,46mmol) trong DMF (2ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được được xử lý với DCM và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách cho qua hộp tách pha, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký SFC (cột DEAP (250mm x 30mm, 60A, 5 μ m) Princeton, gradien 11-16% metanol trong CO_2 siêu tới hạn trong 6 phút) dưới dạng chất rắn có màu nhạt (112mg, hiệu suất 49%).

UPLC R_{tM1} = 0,81 phút; ESIMS: 503 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,01 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,24-5,43 (m, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,79 (m, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,21-3,39 (m, 1H), 2,98-3,21 (m, 4H), 2,67-2,83 (m, 1H), 1,84-2,20 (m, 9H).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 5,55-5,51 (m, 1H), 5,43-5,24 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 3H), 3,28-2,99 (m, 5H), 2,89-2,66 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 3H).

Kết tinh hợp chất theo ví dụ F1 bằng cách gia nhiệt và làm nguội trong isopropanol/diethyl ete

Tạo huyền phù 474mg hợp chất vô định hình theo ví dụ F1 trong 1,4mL isopropanol. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C và khuấy ở 70°C để hòa tan hoàn toàn hợp chất theo ví dụ F1. Làm nguội dung dịch đến nhiệt độ trong phòng, thu được cặn dạng hồ. Bổ sung 2mL diethyl ete vào và khuấy huyền phù thu được trong 48 giờ. Thu được huyền phù màu trắng. Lọc huyền phù đặc thu được và làm khô chất rắn ở 40°C, 15mbar. Thu được bột màu trắng, mịn. Chất này chỉ chứa một ít dung môi dư (<0,5%). Thu được dạng tinh thể khan hợp chất theo ví dụ F1 với điểm bắt đầu nóng chảy là 148,77°C.

Danh sách các đỉnh 2-theta đáng kể nhất của mẫu nhiễu xạ bột tia X với dung sai $\pm 0,5$ của dạng khan của hợp chất theo ví dụ F1 (Phương pháp M1) (bao gồm các đỉnh thấp/yếu để có thông tin). Lưu ý: Danh sách các đỉnh này là không hết toàn bộ.

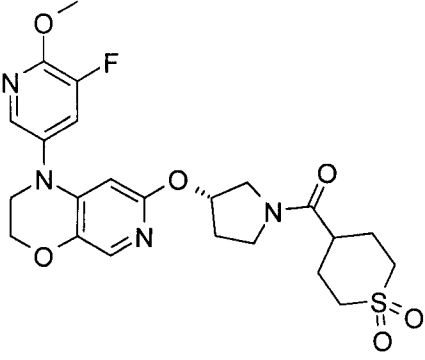
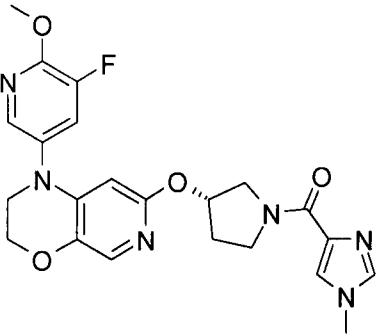
2-Theta (độ)	Cường độ
9,1	Thấp
10,2	Trung bình
11,9	Trung bình
13,0	Thấp
17,1	Mạnh
17,7	Trung bình, không được phân giải

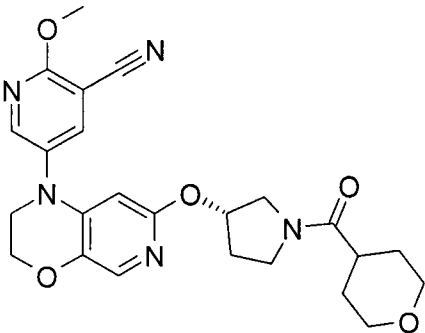
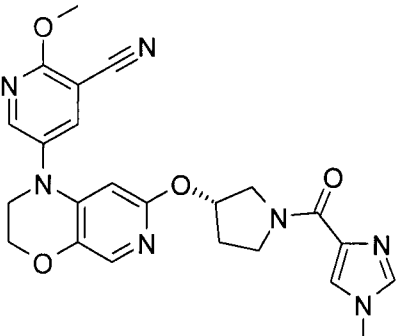
18,7	Trung bình
20,3	Trung bình, không được phân giải
20,8	Trung bình, không được phân giải
26,0	Trung bình/thấp
26,7	Trung bình
23,2	Trung bình/thấp
24,1	Trung bình/thấp
24,8	Trung bình/thấp
29,3	Trung bình/thấp
27,4	Trung bình/thấp
21,4	Trung bình/thấp

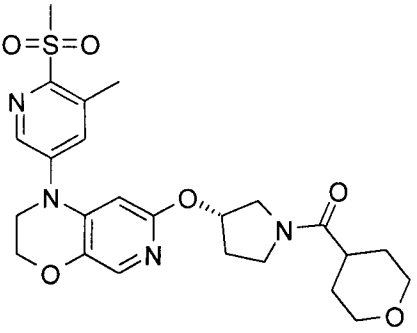
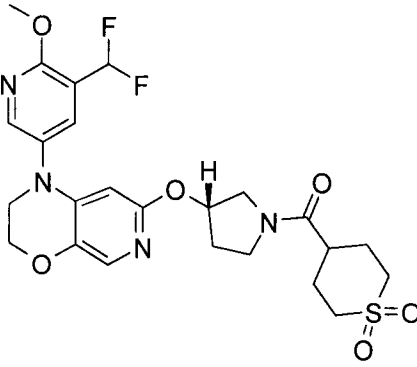
Các ví dụ từ F2 đến F15: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 6 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ F1.

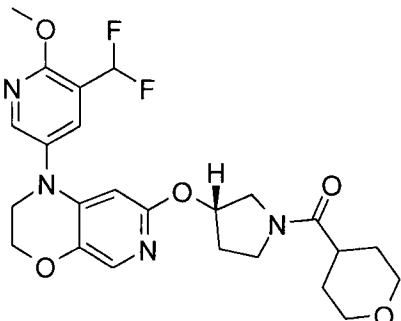
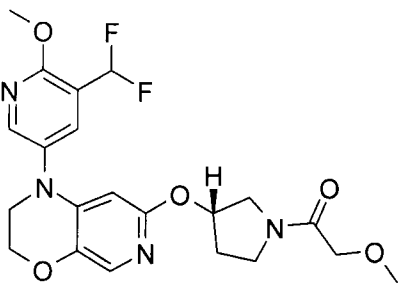
Bảng 6

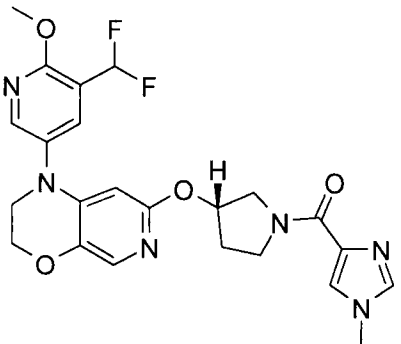
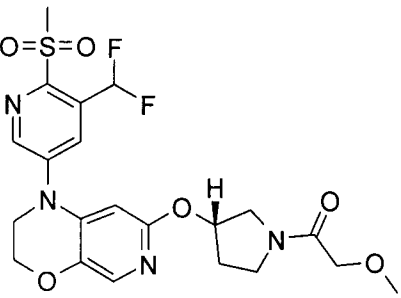
Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]

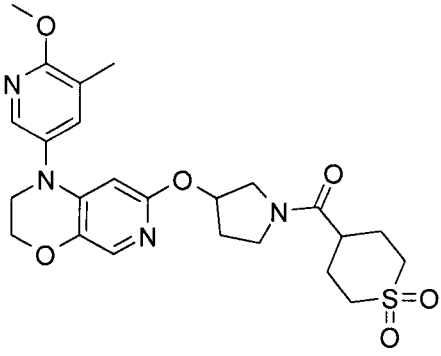
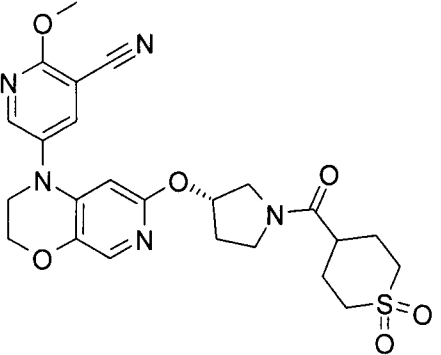
F2	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB2 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/64096-87-3	0,79 (M1)	507
F3	 {(S)-3-[1-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB2 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/41716-18-1	0,73 (M1)	455

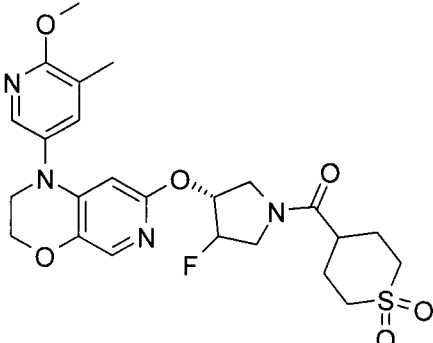
F4	 2-Methoxy-5-{7-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, axyl clorua 40191-32-0	0,83 (M1)	466
F5	 2-Methoxy-5-{7-[(S)-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, 41716-18-1	0,73 (M1)	462

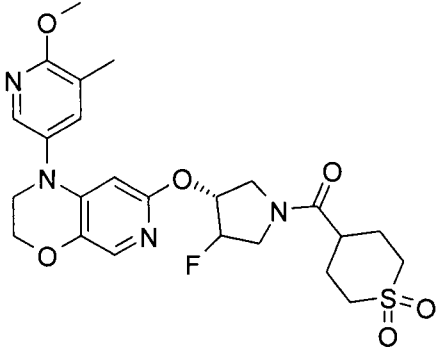
F6	 {(S)-3-[1-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA1, axyl clorua 40191-32-0	0,76 (M1)	503
F7	 {(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxi-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ6-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB2 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/64096-87-3	0,82 (M1)	539

F8	 {(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Axyl clorua 40191-32-0	0,88 (M1)	491
F9	 1-{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-2-metoxi-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Axyl clorua: 38870-89-2	0,83 (M1)	451

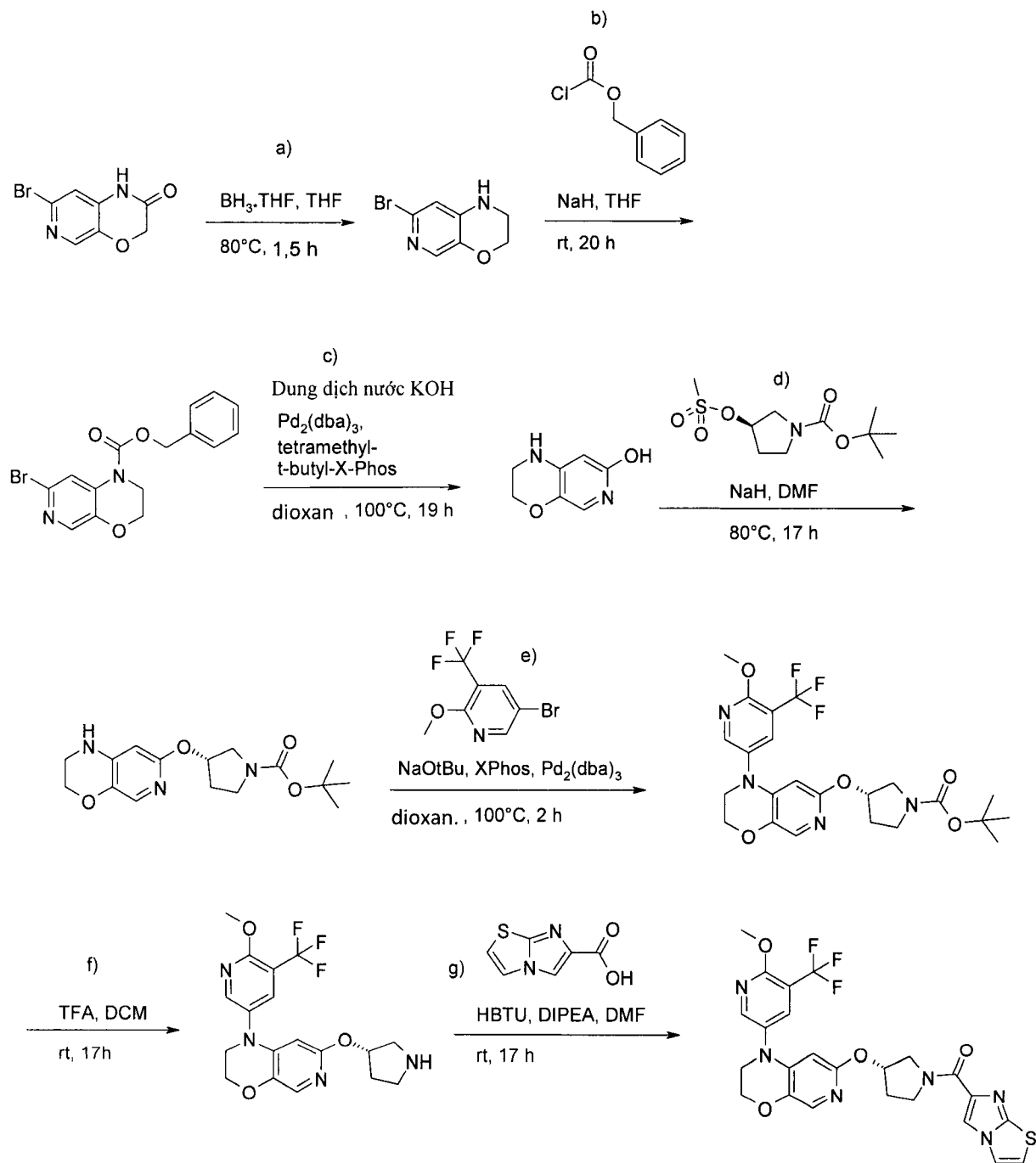
F10	 {(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxi-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/41716-18-1	0,77 (M1)	487
F11	 1-{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-metoxi-etanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA1 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA4/Axyl clorua: 38870-89-2	0,76 (M1)	499

F12	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{3-[1-(6-methoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA4 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8/141699-57-2/IA9/64096-87-3	0,81 (M1)	503
F13	 5-{7-[(S)-1-(1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-2-methoxy-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12,64096-87-3	1,12 (M1)	454

F14	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(R)-3-fluoro-4-[1-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 869481-93-6/1174020-51-9 Phương pháp tách không đối xứng: CD12	0,89 (M1) 35,9 (CD12)	521

F15	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(R)-3-fluoro-4-[1-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 869481-93-6/1174020-51-9 Phương pháp tách không đối xứng: CD12	0,89 (M1) 45,8 (CD12)	521

Ví dụ G1: Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-{(S)-3-[1-(6-methoxy-5-triflormethyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon



a) 7-Bromo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Dung dịch chứa 7-bromo-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-2-on (số đăng ký CAS 943995-72-0) (2,93g, 12,79mmol) trong THF (40ml) được xử lý bằng BH_3 *THF (1M trong THF, 30ml, 30mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1,5 giờ, sau đó làm

nguội đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng metanol. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cạn thu được bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaOH 1M. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. (2,48g, hiệu suất 90%).

UPLC R_{tM1} = 0,49 phút; ESIMS: 217 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,20-4,24 (m, 2H), 3,49 (m, 2H).

b) Este benzyl của axit 7-bromo-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxylic

Dung dịch khan chứa 7-bromo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (1,85g, 8,60mmol) trong THF (50ml) được xử lý từng phần ở 0°C với dung dịch NaH 60% trong dầu khoáng (0,52g, 12,90mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt benzyl clorofomat (số đăng ký CAS 501-53-1) (1,40ml, 9,85mmol) vào và để ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ, cuối cùng dập tắt phản ứng bằng metanol và sau đó pha loãng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc, 100:0 đến 60:40) dưới dạng chất rắn màu trắng (2,06g, hiệu suất 68%).

UPLC R_{tM1} = 1,14 phút; ESIMS: 349 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H).

c) 2,3-Dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol

Hỗn hợp gồm este benzyl của axit 7-bromo-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxylic (1,27g, 3,63mmol), dung dịch KOH (0,90g, 16mmol KOH trong 3,2ml nước), 2-di-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6-tri-i-propylbiphenyl 98% (0,26g, 0,54mmol) trong dioxan (16ml) được loại khí bằng argon trong 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,25g, 0,27mmol) vào. Ống này được nạp bằng argon, sau đó bịt kín và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 19 giờ. Sau khi

làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng EtOAc và metanol. Làm khô dịch lọc bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH, 95:5 đến 60:40) dưới dạng cặn màu cam (262mg, hiệu suất 47%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,32$ phút; ESIMS: 153 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,33 (br.s, 1H), 7,03 (br.s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,25 (td, 2H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-(2,3-Dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch khan chứa 2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ol (200mg, 0,66mmol) và este tert-butyl của axit (R)-3-metansulfonyloxy-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (262mg, 0,99mmol) trong DMF (6ml) được xử lý bằng natri hydrua 60% trong dầu khoáng (53mg, 1,33mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 17 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng TBME và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc, 88:12 đến 0:100) dưới dạng dầu (140mg, hiệu suất 66%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,66$ phút; ESIMS: 322 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,42 (br.s, 1H), 4,25-4,41 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,38-3,66 (m, 6H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,46 (d, 9H).

e) Este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-Metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Hỗn hợp gồm este tert-butyl của axit (S)-3-(2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (115mg, 0,36mmol), 5-bromo-2-metoxo-3-triflometylpyridin (số đăng ký CAS 1214377-42-0) (119mg, 0,47mmol), XPhos (14mg, 0,03mmol), và NaOtBu (76mg, 0,79mmol) trong dioxan (2,5ml) được loại khí bằng argon trong 5 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13mg, 0,01mmol) vào. Ống phản ứng được nạp bằng argon, sau đó bịt kín và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng

được lọc qua hyflo, rửa bằng EtOAc và rửa dịch lọc bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc, 93:7 đến 40:60) dưới dạng gồm trong. (91mg, hiệu suất 51%).

UPLC R_{tM1} = 1,27 phút; ESIMS: 497 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,36-5,46 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,34-3,62 (m, 4H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

f) 1-(6-Metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (88mg, 0,18mmol) trong DCM (1,3ml) được xử lý bằng TFA (0,14ml, 1,77mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (66mg, hiệu suất 94%).

UPLC R_{tM1} = 0,72 phút; ESIMS: 397 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,31-5,39 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,01-3,18 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H).

g) Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-{(S)-3-[1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon

Dung dịch chứa axit imidazo[2,1-b]thiazol-6-carboxylic, hydrobromua (1:1) (số đăng ký CAS 725234-39-9) (25mg, 0,10mmol) trong DMF (0,45ml) được xử lý bằng HBTU (41mg, 0,11mmol) và DIPEA (0,04ml, 0,21mmol). Khuấy dung dịch màu cam thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-7-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin (32mg, 0,08mmol) trong DMF (0,45ml) vào. Khuấy hỗn hợp

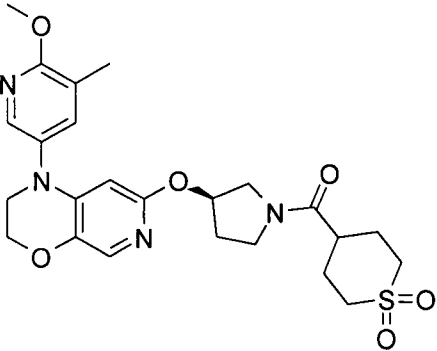
phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cặn thu được bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi HPLC điều chế pha đảo (Sunfire PrepC18 30x100 mm, 5 μm ; dung môi A: H_2O +TFA 0,1% thể tích; dung môi B: CH_3CN +TFA 0,1% thể tích, gradien 15–45% B trong 16 phút). Sau khi lọc qua hộp Agilent PL- HCO_3 MP SPE, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (23mg, hiệu suất 52%).

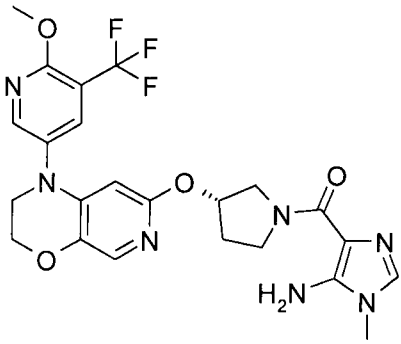
UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=1,00$ phút; ESIMS: 547 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (dd, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 5,63 (d, 1H), 5,33-5,45 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 3,52-4,14 (m, 9H), 1,88-2,12 (m, 2H).

Các ví dụ G2 đến G3: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 7 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ G1.

Bảng 7

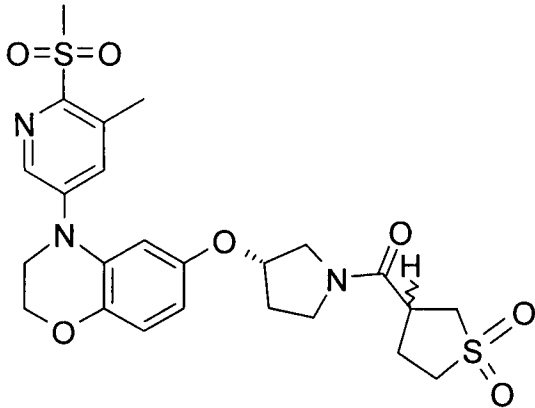
Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
G2	 (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶*-thiopyran-4-yl)-{(R)-3-[1-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-methanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 943995-72-0/132945-75-6/IA9/64096-87-3	0,80 (M1)	503

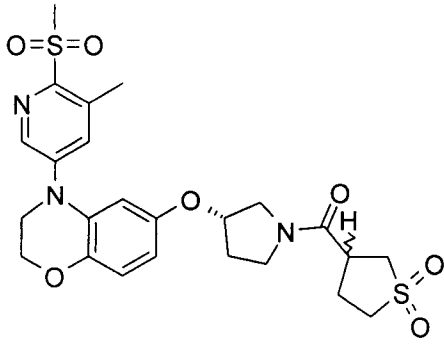
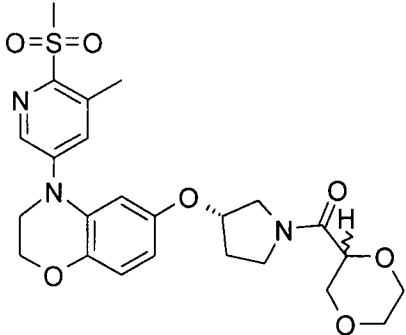
G3	 (5-Amino-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA2 Điều kiện liên kết amit: CB1 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC1 Các tiền chất được sử dụng: CAS 943995-72-0/127423-61-4/IA21)/IB3)/Sản phẩm thu được sau khi thực hiện phản ứng khử BOC sử dụng TFA trong CH₂Cl₂ theo cách thông thường	0,86 (M1M1)	520

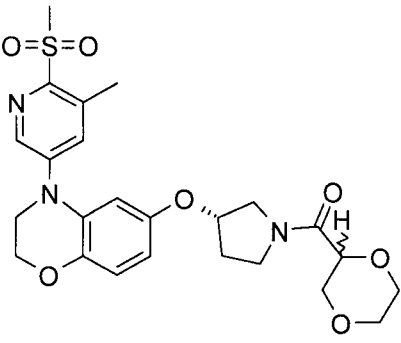
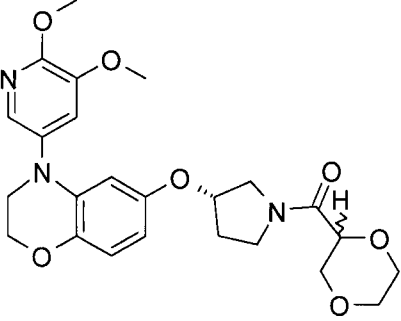
Các ví dụ H1 đến H16: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 8 được điều chế bằng cách tách chất đồng phân không đối quang theo cách sắc ký.

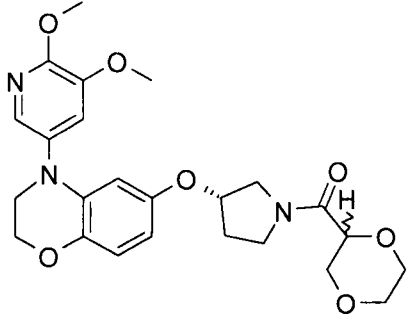
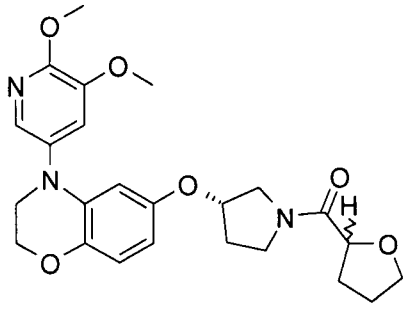
Bảng 8

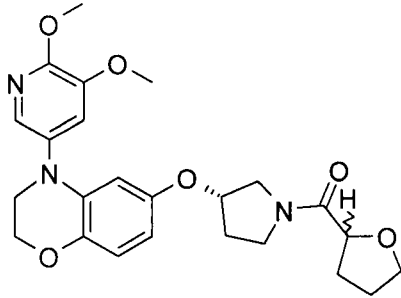
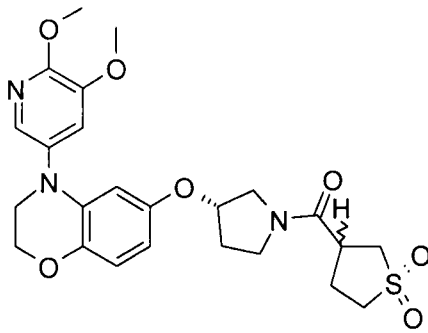
Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC [phút] (phương pháp)	Rt MS [m/z; (M+1) ⁺]

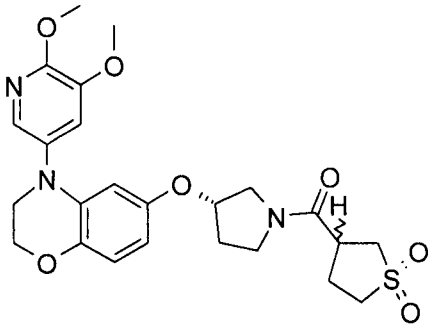
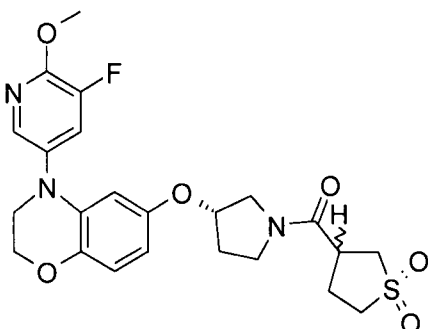
H1	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[1-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA1,CAS 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD5	0,87 (M2)	531

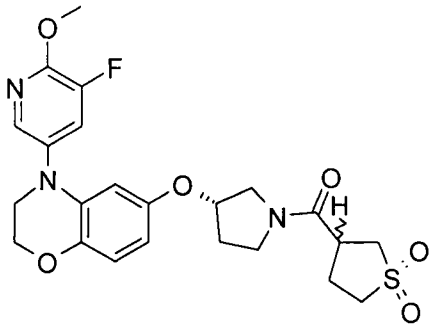
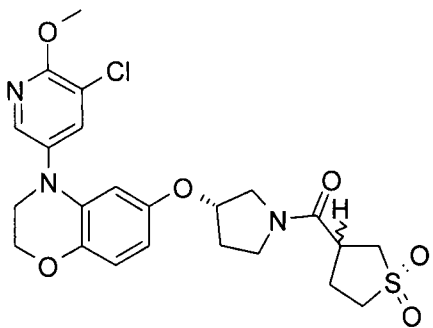
H2	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[1-(6-metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA1,CAS 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD5	0,87 (M2)	536
H3	 [1,4]Dioxan-2-yl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA1,CAS 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD6	0,88 (M2)	504

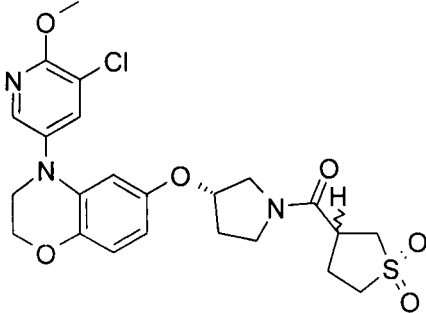
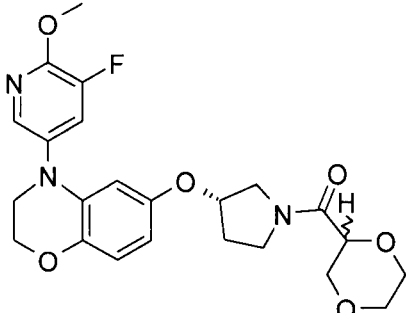
H4	 [1,4]Dioxan-2-yl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA1),CAS 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD6	0,88 (M2)	504
H5	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-[1,4]dioxan-2-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	472

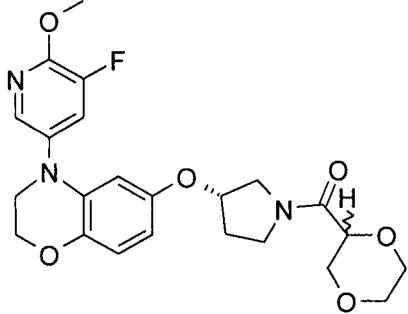
H6	 {{(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-[1,4]dioxan-2-yl-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	472
H7	 {{(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-2-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA9 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	472

H8	 <chem>COc1cc(OC)cnc1N2C3=CC=C(C=C3O2)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CCOC5</chem> {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-2-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	472
H9	 <chem>COc1cc(OC)cnc1N2C3=CC=C(C=C3O2)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CC(S(=O)(=O)C5)C</chem> {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	504

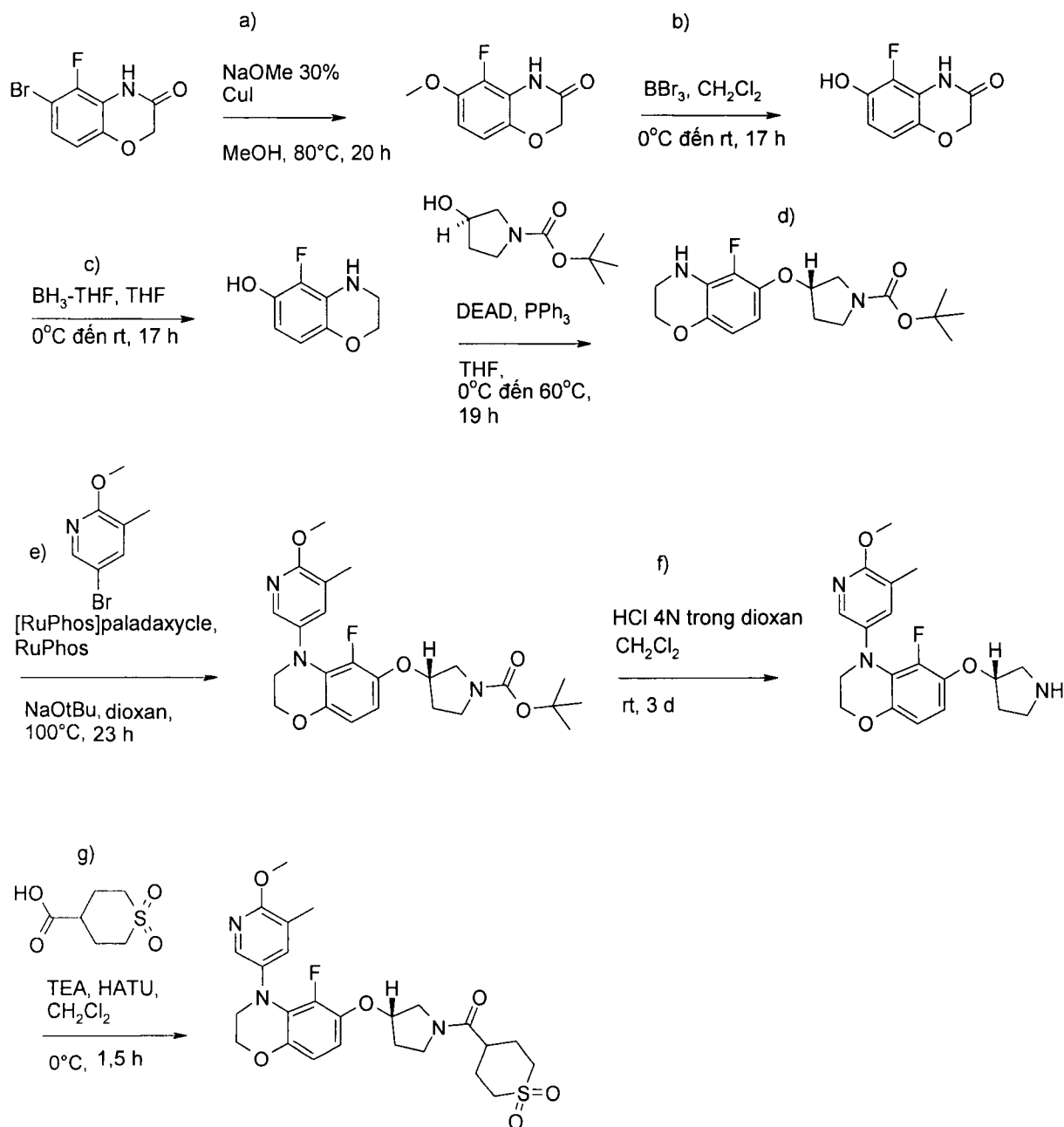
H10	 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB4 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	0,91 (M2)	504
H11	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1lambda*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	3,26 (M2)	492

H12	 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ⁶*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	3,25 (M2)	492
H13	 {(S)-3-[4-(5-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶*-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA11,CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD2	3,52 (M2)	508

H14	 <chem>COc1cc(Cl)cc(N2C3=CC=C(C=C3O2)O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CCS(=O)(=O)C5)cc1</chem> {(S)-3-[4-(5-Clo-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA11,CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3 Phương pháp tách không đối xứng: CD2	3,52 (M2)	508
H15	 <chem>COc1cc(F)cc(N2C3=CC=C(C=C3O2)O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CCOCCO5)cc1</chem> [1,4]Dioxan-2-yl-[(S)-3-[4-(5-flo-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	3,28 (M2)	460

H16	 [1,4]Dioxan-2-yl-((S)-3-[4-(5-fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-methanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB5 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IA10, CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0 Phương pháp tách không đối xứng: CD1	3,32 (M2)	460

Ví dụ 11: (1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[5-flo-4-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon



a) 5-Flo-6-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Dung dịch chứa 6-bromo-5-flo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (số đăng ký CAS 1029421-36-0) (5,0g, 20mmol) trong MeOH (10ml) được xử lý bằng dung dịch natri metoxit (30% trong MeOH, 11,3ml, 61mmol) và CuI (0,4g, 2mmol). Sau khi khuấy trong 20 giờ ở 80°C, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết

bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng nhạt. (2,2g, hiệu suất 92%).

UPLC R_{tM1} = 0,64 phút.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,74 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

b) 5-Flo-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Dung dịch chứa 5-flo-6-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (2,0g, 10mmol) trong DCM (50ml) được xử lý ở 0°C bằng bo tribromua (9,6ml, 101mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó làm nguội xuống 0°C và dập tắt phản ứng bằng metanol. Cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm và xử lý cạn thu được bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 10%, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 100:0 đến 60:40) dưới dạng chất rắn màu nâu (780mg, hiệu suất 42%).

UPLC R_{tM1} = 0,49 phút; ESIMS: 228 $[(\text{M}+\text{HCOO})^-]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,00 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,50 (s, 2H).

c) 5-Flo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Dung dịch chứa 5-flo-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (780mg, 4,2mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng BH_3^*THF (1M trong THF, 12,8ml, 12,8mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó làm nguội xuống 0°C và dập tắt phản ứng bằng metanol (30ml). Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu nâu (720mg, hiệu suất định lượng).

UPLC R_{tM1} = 0,54 phút; ESIMS: 170 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,00 (t, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,45 (m, 2H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-(5-Flo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa triphenylphosphin (1,5g, 5,7mmol) trong THF (20ml) được xử lý ở 0°C bằng DEAD (0,900ml, 5,69). Khuấy dung dịch màu cam trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 5-flo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (740mg, 4,37mmol) và (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (1065mg, 5,69mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 19 giờ ở 60°C và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/EtOAc, 100:0 đến 70:30) dưới dạng dầu không màu (1,1g, hiệu suất 74%).

UPLC R_{tM1} = 1,07 phút; ESIMS: 339 [(M+H)⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,45 (d, 1H), 6,00 (t, 1H), 5,42 (br.s, 1H), 4,25-4,41 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,38-3,66 (m, 6H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,46 (d, 9H)

e) Este tert-butyl của axit (S)-3-[5-flo-4-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic

Hỗn hợp gồm este tert-butyl của axit (S)-3-(5-flo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic (100mg, 0,296mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (số đăng ký CAS 760207-87-2, 179mg, 0,887mmol), RuPhos (6,90mg, 0,015mmol), NaOtBu (85mg, 0,887mmol) và (2-dixyclohylophosphino-2' 6'-diisopropyl-1,1'-biphenyl)(2-(2-aminoetyl)phenyl)paladi(II) (12,07mg, 0,015mmol) trong dioxan (2ml) được loại khí bằng argon sau đó bịt kín và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 23 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng EtOAc và rửa dịch lọc bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/EtOAc, 100:0 đến 70:30) dưới dạng dầu màu vàng (123mg, hiệu suất 63%).

UPLC R_{tM1} = 1,29 phút; ESIMS: 460 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,38-3,66 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,00-2,18 (m, 2H), 1,46 (d, 9H).

f) 5-Flo-4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[5-flo-4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (123mg, 0,185mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4N/dioxan (0,046ml, 0,185mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu đen (100mg, hiệu suất 79%).

UPLC R_{tM1} = 0,73 phút; ESIMS: 360 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,38-3,66 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,00-2,18 (m, 2H).

g) (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[5-flo-4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon

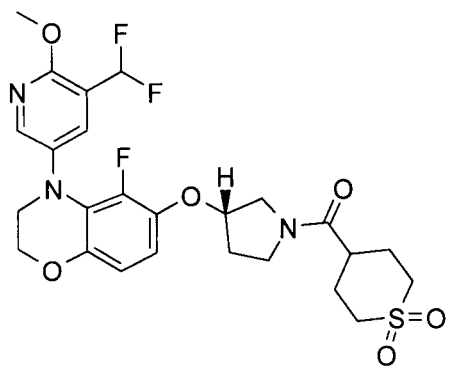
Dung dịch chứa axit 1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-carboxylic (số đăng ký CAS 64096-87-3) (33,9mg, 0,15mmol) trong DCM (2ml) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng bằng Et₃N (0,061ml, 0,440mmol) và HATU (55,7mg, 0,147mmol). Khuấy dung dịch màu cam thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 5-flo-4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (100mg, 0,147mmol) trong DCM (2ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi thực hiện HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18 OBD 5 mm 30x100mm, gradien 25% đến 45% ACN trong 16 phút). Các phân đoạn được làm đông khô và lọc qua hộp PL-HCO₃ MP SPE để thu được chất rắn màu nâu (54mg, hiệu suất 71%).

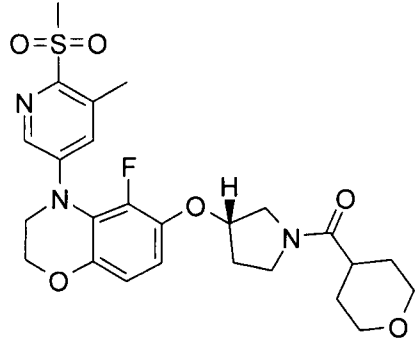
UPLC R_{tM1} = 0,94 phút; ESIMS: 520 [(M+H)⁺].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59-3,79 (m, 3H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,21-3,39 (m, 1H), 2,98-3,21 (m, 4H), 2,67-2,83 (m, 1H), 1,84-2,20 (m, 9H).

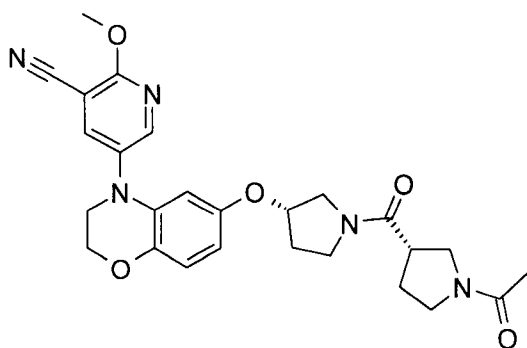
Các ví dụ I2 và I3: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 9 được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được sử dụng trong ví dụ I1.

Bảng 9

Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
I2	 {(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-fluoro-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA11 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC4 Các tiền chất được sử dụng: IA6, CAS 1254123-51-7/127423-61-4, 64096-87-3	0,97 (M2)	556

I3	 {{(S)-3-[5-Flo-4-(6-metansulfonyl-5-metyl- pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H- benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}}- (tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon Điều kiện amin hóa Buchwald: CA11 Điều kiện liên kết amit: CB3 Điều kiện đưa vào mạch bên: Các tiền chất được sử dụng:IA1,CAS 127423-61-4/Axyl clorua 40191-32-0	0,85 (M2)	520

Ví dụ J: 5-{6-[(S)-1-((S)-1-Axetyl-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]-oxazin-4-yl}-2-metoxynicotinonitril

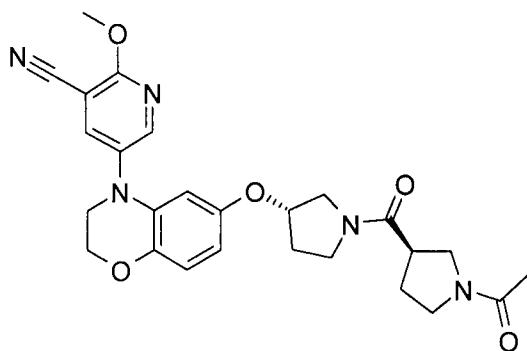


Dung dịch chứa 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril (ví dụ D39; 23mg, 0,051mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng Et₃N (0,014ml, 10,4mg, 0,102mmol). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó bổ sung axetyl clorua (0,0044ml, 4,87mg, 0,061mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

trong 1,5 giờ. Bổ sung 2 đương lượng Et_3N (0,014ml, 10,4mg, 0,102mmol) và 1 đương lượng axetyl clorua ((0,0037ml, 4,06mg, 0,051mmol) vào, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau đó cho qua bộ tách pha, chiết lớp nước hai lần bằng DCM, cô các lớp hữu cơ gom lại để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18, 10-85% ACN trong 20 phút). Chiết các phân đoạn bằng $\text{DCM}/\text{NaHCO}_3$, làm khô bằng MgSO_4 , cô và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (14mg, hiệu suất 53%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M10}}=2,55$ phút; ESIMS: 492 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

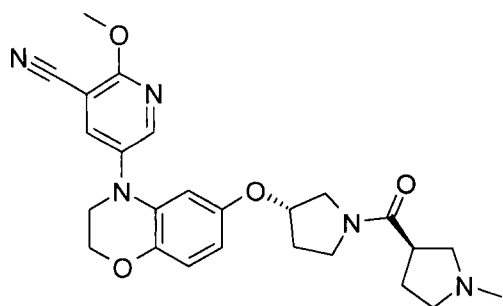
Ví dụ K: 5-{6-[(S)-1-((R)-1-Axetyl-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxynicotinonitril



Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như ví dụ J, bắt đầu từ 2-metoxynicotinonitril-5-{6-[(S)-1-((R)-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril (ví dụ D40).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M10}}=2,55$ phút; ESIMS: 492 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

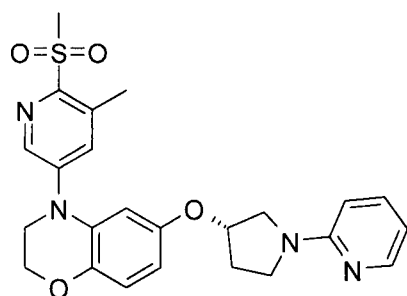
Ví dụ L: 2-Metoxynicotinonitril-5-{6-[(S)-1-((R)-1-metylpyrrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril



Dung dịch chứa 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril (ví dụ D40, 26mg, 0,058mmol) trong MeOH (1ml) được xử lý bằng dung dịch formaldehyt 37% (0,043ml, 46,9mg, 0,578mmol) và axit axetic (0,004ml, 4,17mg, 0,0069mmol). Khuấy dung dịch này trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó bổ sung NaBH_3CN (5,65mg chất rắn 90%, 0,081mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, pha loãng bằng DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Chiết lại lớp nước hai lần bằng DCM, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 và cô để thu hợp chất thô nêu ở đề mục, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18, gradien 5-75% ACN trong 20 phút). Chiết các phân đoạn bằng DCM/dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô bằng MgSO_4 , cô và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (20mg, hiệu suất 72%).

HPLC $R_{t_{M11}}=2,24$ phút; ESIMS: 464 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ M; 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin



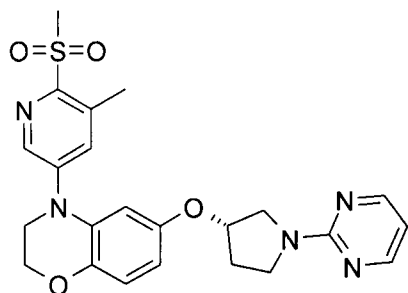
Dung dịch chứa 4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (được điều chế như được mô

tả trên ví dụ B1; 60mg, 0,154mmol), 2-clopyridin (CAS 109-09-1, 0,017ml, 21,0mg, 0,185mmol), Xphos (8,81mg, 0,018mmol) và Cs_2CO_3 (125mg, 0,385mmol) trong dioxan (1ml) được loại khí bằng argon, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,05mg, 0,0077mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 6 giờ, bổ sung XPhos (8,81mg, 0,018mmol) vào, loại khí hỗn hợp lần nữa bằng argon và bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,05mg, 0,0077mmol) vào. Tiếp tục khuấy qua đêm ở 80°C . Lọc hỗn hợp qua xelit và cô để thu hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC pha thuận (cột Grace Grom Saphir 65 Si, gradien heptan:EtOAc:MeOH 68:30:2 đến 0:65:35 trong 12 phút), thu được 32mg (45%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 0,72$ phút; ESIMS: 467 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (d, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,57-6,46 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H).

Ví dụ N; 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin



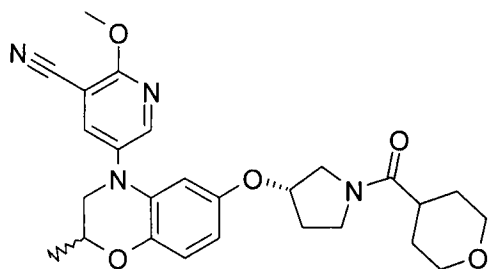
Dung dịch chứa 4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (được điều chế như được mô tả trên ví dụ B1; 60mg, 0,154mmol), 2-clopyrimidin (CAS 1722-12-9, 24,7mg, 0,216mmol) và DIPEA (0,054ml, 39,8mg, 0,308mmol) trong ACN (1ml) được gia nhiệt ở 140°C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Chiết sản phẩm bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và EtOAc, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha thuận (cột Grace Grom

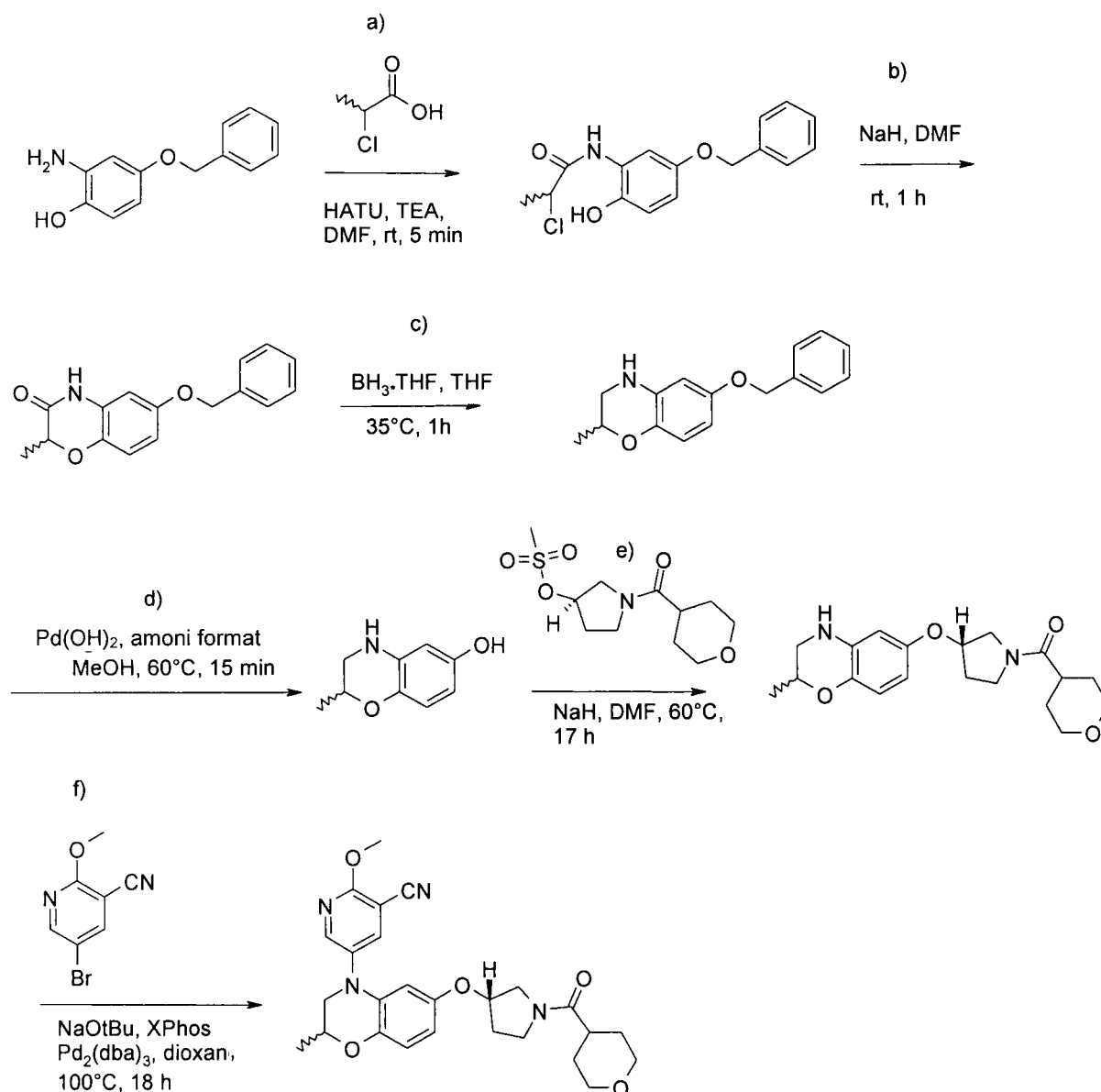
Saphir 65 Si, gradien heptan:EtOAc:MeOH 68:30:2 đến 0:65:35 trong 12 phút), thu được 45mg (63%)

HPLC $R_{t_{MI}}=0,97$ phút; ESIMS: 468 $[(M+H)^+]$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37-8,26 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,56-6,46 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,90-3,63 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,37-2,13 (m, 2H).

Ví dụ O1: 2-Metoxi-5-{2-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril





a) N-(5-Benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-2-clo-propionamit

Dung dịch chứa axit 2-clo-propionic (số đăng ký CAS 598-78-7) (0,914ml, 7,53mmol) trong DMF (20ml) được xử lý bằng Et₃N (1,259ml, 9,03mmol) và HATU (3,05g, 8,03mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó bổ sung 2-amino-4-benzyloxy-phenol (số đăng ký CAS 102580-07-4) (1,08g, 5,02mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, pha loãng bằng EtOAc và cô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 50:50) dưới dạng chất rắn màu cam (617mg, hiệu suất 40%).

UPLC Rt_{M14}=1,32 phút; ESIMS: 306 [(M+H)⁺].

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (d, 1H), 7,70 (br,s 1H), 7,45 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

b) 6-Benzyloxy-2-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Dung dịch khan chứa N-(5-benzyloxy-2-hydroxy-phenyl)-2-clo-propionamit (617mg, 2,0mmol) trong DMF (15ml) được xử lý ở 0°C bằng natri hydrua 95% (58,1mg, 2,4mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 80:20) dưới dạng chất rắn màu trắng (146mg, hiệu suất 27%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M14}}=1,30$ phút; ESIMS: 270 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,80 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,55 (q, 1H), 1,45 (d, 3H).

c) 6-Benzyloxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa 6-benzyloxy-2-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (146mg, 0,54mmol) trong THF (4ml) được xử lý ở 0°C bằng $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1M trong THF, 0,813ml, 0,813mmol). Sau khi khuấy ở 35°C trong 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C , dập tắt bằng nước (0,5ml) và dung dịch NaOH 4N (0,5ml) và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (125mg, hiệu suất 90%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M14}}=1,40$ phút; ESIMS: 256 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,45 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

d) 2-Metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Dung dịch chứa 6-benzyloxy-2-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (124mg, 0,486mmol) trong MeOH (10ml) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng bằng amoni format (276mg, 4,37mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (68,2mg, 0,486mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 15 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc

hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng DCM và MeOH và sau đó cô dịch lọc. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH, 100:0 đến 90:10) dưới dạng chất rắn màu nâu. (69,4mg, hiệu suất 87%).

UPLC R_{tM14} = 0,56 phút; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

e) [(S)-3-(2-Metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Dung dịch khan chứa 2-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (69mg, 0,42mmol) và (R)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)pyrolidin-3-yl metansulfonat (chất trung gian C1, 209mg, 0,75mmol) trong DMF (1,4ml) được xử lý bằng natri hydrua 60% trong dầu khoáng (15,8mg, 0,63mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH, 100:0 đến 95:5) dưới dạng chất rắn dính màu cam (128mg, hiệu suất 88%).

UPLC R_{tM14} = 1,01 phút; ESIMS: 347 [(M+H)⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,50 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 5,35 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,00-4,00 (m, 6H), 2,00-2,40 (m, 4H), 1,5 (m, 4H)

f) 2-Metoxi-5-{2-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril

Hỗn hợp gồm (S)-(3-(2-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yloxy)pyrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon (128mg, 0,369mmol), 5-bromo-2-metoxynicotinonitril (số đăng ký CAS 941294-54-8, IA12), (94mg, 0,443mmol), XPhos (8,81mg, 0,018mmol), NaOtBu (53,3mg, 0,554mmol) và Pd₂(dba)₃ (16,92mg, 0,018mmol) trong toluen (2,5ml) được loại khí bằng argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 20 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua hyflo, rửa bằng EtOAc và rửa dịch lọc bằng

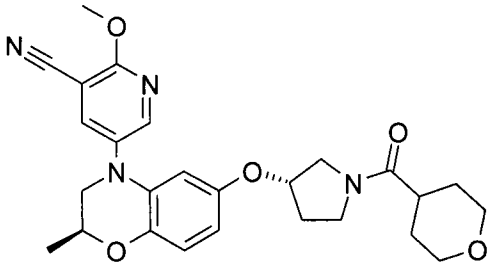
dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18 OBD 5 mm 30x100mm, gradien 32% đến 67% ACN trong 15 phút). Các phân đoạn được đông khô và lọc qua hộp PL- HCO_3 MP SPE để thu được chất rắn màu nâu (39,1mg, hiệu suất 22%).

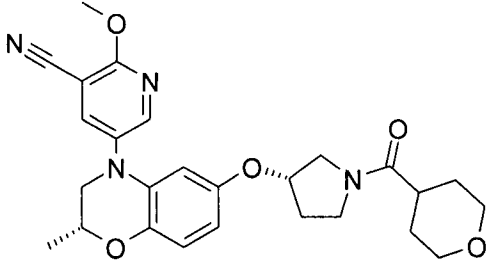
UPLC $\text{Rt}_{\text{M14}}=1,10$ phút; ESIMS: 479 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 394 K): δ 8,40-8,30 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,75-3,00 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (d, 3H).

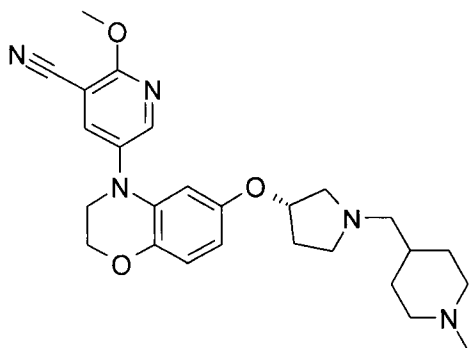
Các ví dụ O2 và O3: Các hợp chất được liệt kê trong bảng 10 được điều chế bằng cách tách chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký.

Bảng 10

Ví dụ	Hợp chất / Điều kiện phản ứng	HPLC Rt [phút] (phương pháp)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
O2	 Tách chất đồng phân không đối quang, đỉnh 1 2-Methoxy-5-((S)-2-methyl-6-((S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ axyl clorua 40191-32-0 Tách chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký: CD11	19,89 (M15)	

O3	 Tách chất đồng phân không đối quang, đỉnh 2 2-Metoxi-5-{(R)-2-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril Điều kiện amin hóa Buchwald: CA6 Điều kiện liên kết amit: CB6 Điều kiện đưa vào mạch bên: CC2 Các tiền chất được sử dụng: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ Axyl clorua 40191-32-0 Tách chất đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký: CD11	27,33 (M15)	

Ví dụ P: 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril



a) (S)-tert-butyl 4-((3-(4-(5-cyano-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2-metoxi-5-[6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril (xem ví dụ B1, c), 95mg, 0,270mmol) trong DCE (4,5ml) được xử lý bằng tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (60mg,

0,281mmol). Sau khi khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 0:100), thu được 66mg, (40%) .

UPLC R_{tM1} = 1,66 phút; ESIMS: 550 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,75-2,15 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

b) (S)-2-metoxý-5-(6-(1-(piperidin-4-ylmetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 4-((3-(4-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (66mg, 0,120mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (0,093ml, 1,20mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 67%).

UPLC R_{tM1} = 1,03 phút; ESIMS: 450 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,75-2,15 (m, 4H).

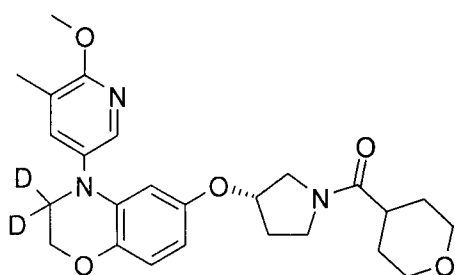
c) (S)-2-metoxý-5-(6-(1-((1-metyl)piperidin-4-yl)metyl)pyrrolidin-3-yloxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril

Dung dịch chứa (S)-2-metoxý-5-(6-(1-(piperidin-4-ylmetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril (36mg, 0,080mmol) trong DCE (2ml) được xử lý bằng dung dịch formaldehyt 37% (8,94 μ l, 0,120mmol). Khuấy dung dịch trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó bổ sung NaBH_3CN (50,9mg, 0,240mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, pha loãng bằng DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu

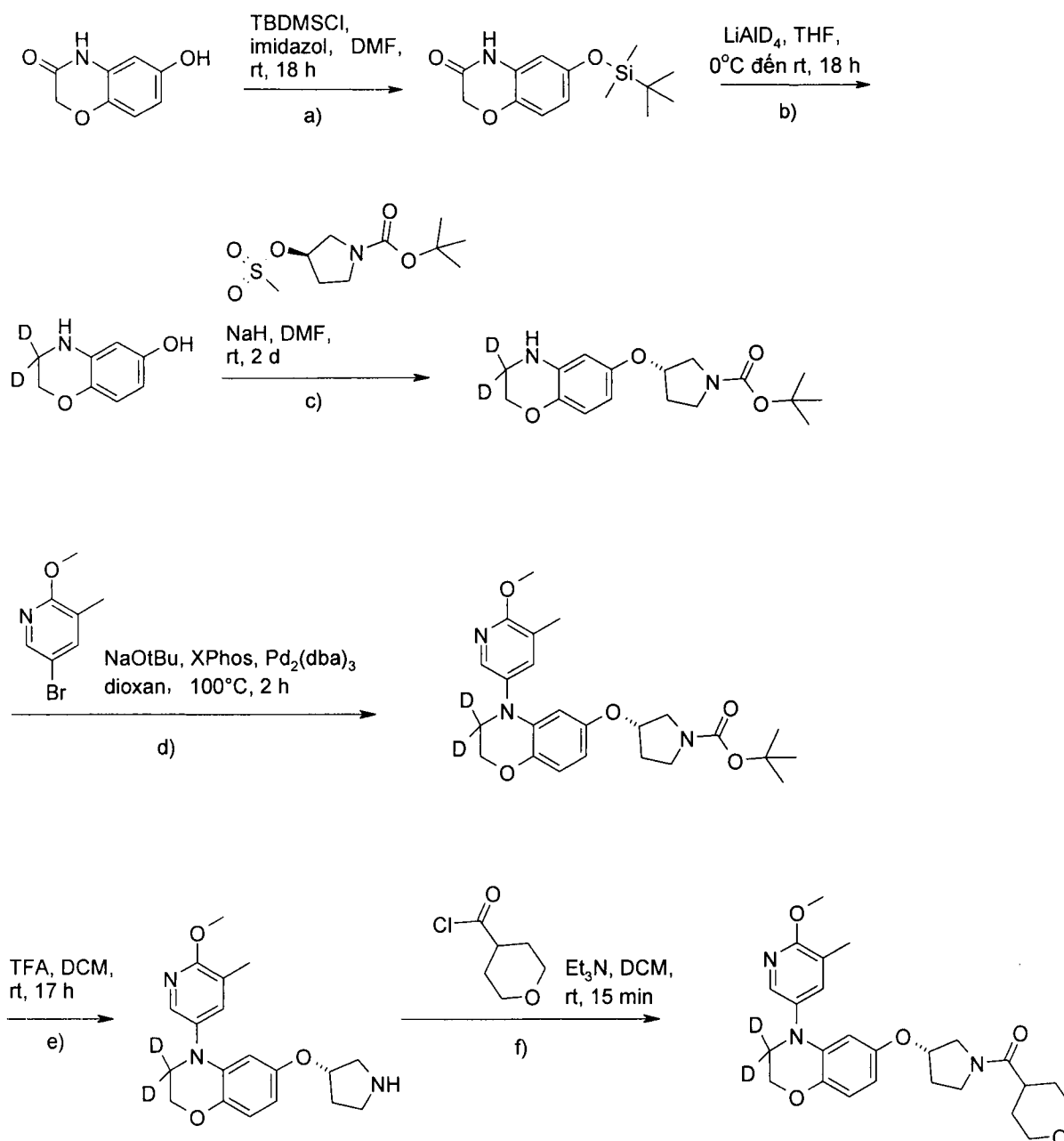
cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18, gradien 15-50% ACN trong 15 phút). Các phân đoạn được chiết bằng DCM/dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 , cô và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 48%).

UPLC $R_{tM1}=1,04$ phút; ESIMS: 464 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,75-2,15 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).



Ví dụ Q: {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon



a) 6-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Dung dịch chứa 6-hydroxy-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (số đăng ký CAS 53412-38-7) (1076mg, 6,52mmol) trong DMF (8ml) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng bằng TBDMSCl (1080mg, 7,17mmol) và imidazol (532mg, 7,82mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 50:50) dưới dạng chất rắn màu trắng (1,18g, hiệu suất 65%).

UPLC R_{tM2} = 1,91 phút; ESIMS: 280 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (br,s 1H), 7,35 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

b) 3,3-Didotero-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Dung dịch chứa 6-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (8,34g, 29,8mmol) trong THF (100ml) được xử lý ở 0°C bằng lithi nhôm đoterua (2,26g, 59,7mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước muối Rochelle 1M lạnh, và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 0:100) dưới dạng chất rắn màu trắng (1,40g, hiệu suất 31%).

UPLC R_{tM9} = 0,69 phút; ESIMS: 154 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,50 (s 1H), 6,45 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

c) Este tert-butyl của axit (S)-3-(3,3-didotero-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch khan chứa 3,3-didotero-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (1,44g, 9,40mmol) và este tert-butyl của axit (R)-3-metansulfonyloxy-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (5,49g, 20,68mmol) trong DMF (10ml) được xử lý bằng natri hydrua 60% trong dầu khoáng (0,752g, 18,80mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 0:100), thu được 4,12g, (hiệu suất định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

UPLC R_{tM1} = 1,07 phút; ESIMS: 323 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,65 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,3-diđotero-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong ví dụ G1, e).

UPLC R_{tM} = 2,00 phút; ESIMS: 444 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (br.s, 1H), 7,45 (br.s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

e) 4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,3-diđotero-6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]oxazin

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong ví dụ G1, f).

UPLC R_{tM} = 1,26 phút; ESIMS: 342 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (br.s, 1H), 7,45 (br.s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

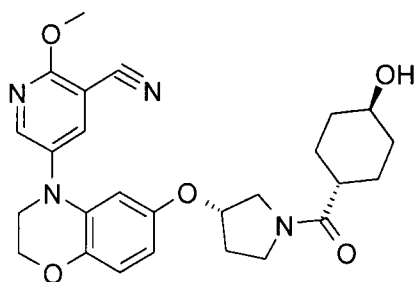
f) {(S)-3-[4-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong ví dụ B1, d).

UPLC R_{tM} = 1,65 phút; ESIMS: 456 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 8,45 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,20 (t, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,39-3,74 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,09-2,10 (m, 5H).

Ví dụ R: 5-{6-[(S)-1-(4-Hydroxy-xyclohexancarbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxy-nicotinonitril

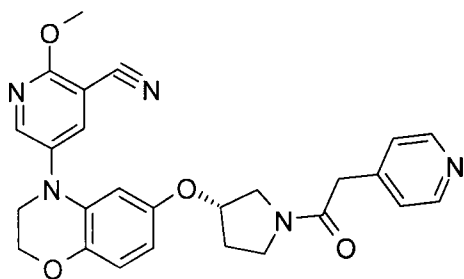


Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong ví dụ J, bắt đầu từ 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril.

UPLC R_{tM14} = 0,91 phút; ESIMS: 478 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,20-3,71 (m, 9H), 1,09-2,10 (m, 10H).

Ví dụ S: 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-pyridin-4-yl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril



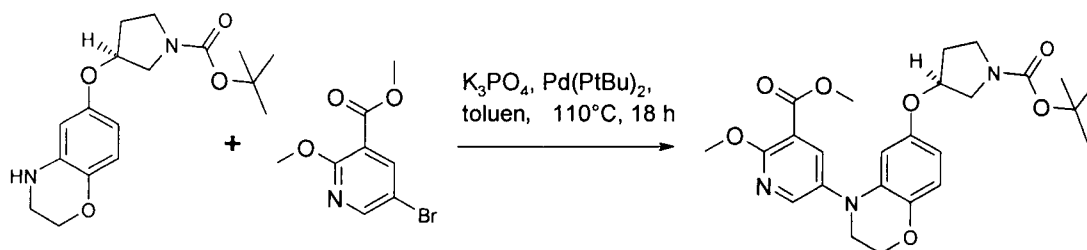
Hợp chất theo ví dụ này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong ví dụ J, bắt đầu từ 2-metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril.

UPLC R_{tM14} = 0,82 phút; ESIMS: 471 [(M+H)⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,39-3,74 (m, 8H), 1,09-2,10 (m, 2H).

Ví dụ T: {(S)-3-[4-(5-Amino-6-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon

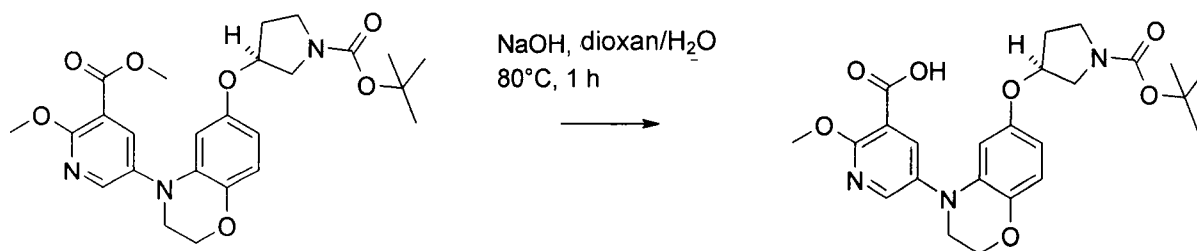
a) Este metyl của axit 5-[6-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxi-nicotinic



Trong môi trường khí argon, bổ sung K_3PO_4 (815mg, 2,00mmol) và bis-(*t*-butylphosphin)paladi (29,4mg, 0,06mmol) vào dung dịch chứa este *tert*-butyl của axit (S)-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (được điều chế như được mô tả trên bước a) ví dụ B) (615mg, 1,92mmol) và este metyl của axit 5-bromo-2-metoxynicotinic (IA 22, Số đăng ký CAS 122433-41-4) (614mg, 1,30mmol) trong toluen (6ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng argon trong 15 phút, sau đó khuấy ở 110°C trong 18 giờ, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 90:10 đến 0:100) để thu được gồm có màu vàng (474mg, hiệu suất 51%).

UPLC R_{tM2} = 1,36 phút; ESIMS: 486 $[(M+H)^+]$.

b) axit 5-[6-((S)-1-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxynicotinic



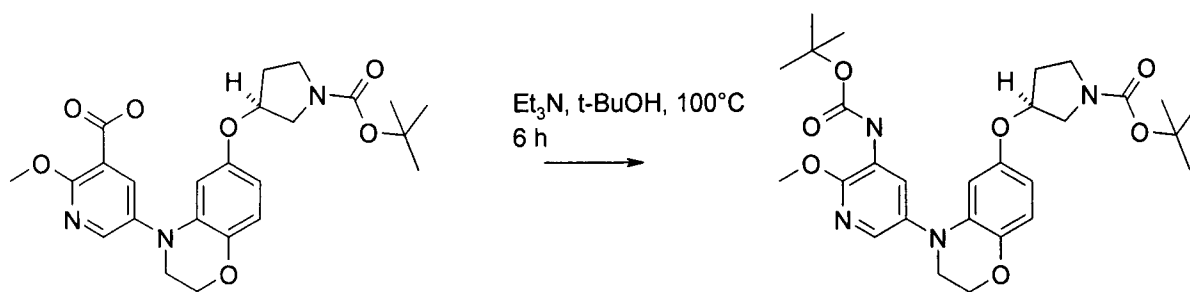
Dung dịch chứa este metyl của axit 5-[6-((S)-1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxynicotinic (483mg, 0,99mmol) trong dioxan (5ml) được xử lý bằng dung dịch chứa natri hydroxit (119mg, 2,98mmol) trong nước (2ml). Khuấy dung dịch ở 80°C trong 1 giờ. Axit hóa hỗn hợp phản ứng đến độ pH bằng 3 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom

lại được làm khô bằng MgSO_4 và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100 sau đó EtOAc/MeOH 90:10 đến 80:20) dưới dạng chất rắn (370mg, hiệu suất 79%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M6}}=1,79$ phút; ESIMS: 372 $[(\text{M}+\text{H}-100)^+]$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22-8,48 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,60-4,76 (m, 1H), 4,27-4,41 (m, 2H), 4,15-4,27 (m, 3H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,31-3,58 (m, 5H), 1,85-2,19 (m, 2H), 1,34-1,56 (m, 9H)

c) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-tert-Butoxycarbonylamino-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

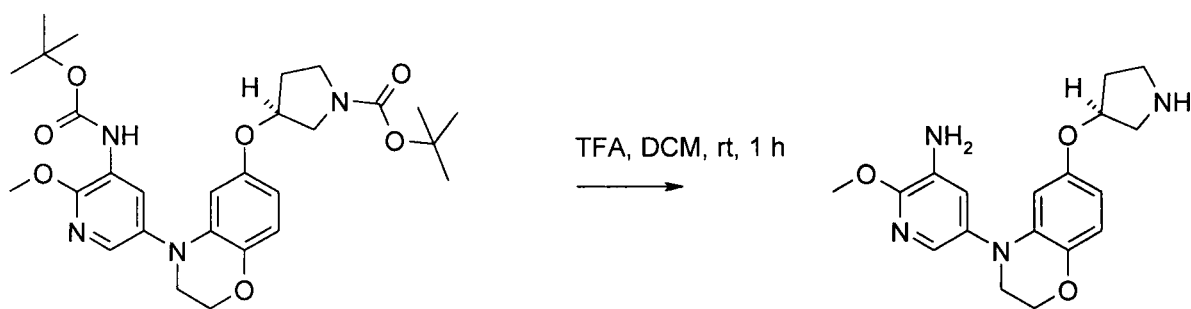


Dung dịch chứa axit 5-[6-((S)-1-tert-butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxynicotinic (370mg, 0,78mmol) và Et_3N (0,28ml, 1,96mmol) trong tBuOH (5ml) được xử lý bằng DPPA (số đăng ký CAS 26386-88-9) (0,17ml, 0,78mmol) và khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Bổ sung DCM và dung dịch NaHCO_3 bão hòa vào, tách lớp hữu cơ bằng cách rửa giải qua hộp tách pha và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50) dưới dạng gồm màu hồng (114mg, 24%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M2}}=1,36$ phút; ESIMS: 486 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,15-6,41 (m, 1H), 4,71 (br s, 1H), 4,23-4,39 (m, 2H), 4,09-4,22 (m, 3H), 3,62-3,75 (m, 2H), 3,31-3,58 (m, 4H), 1,86-2,26 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 18H).

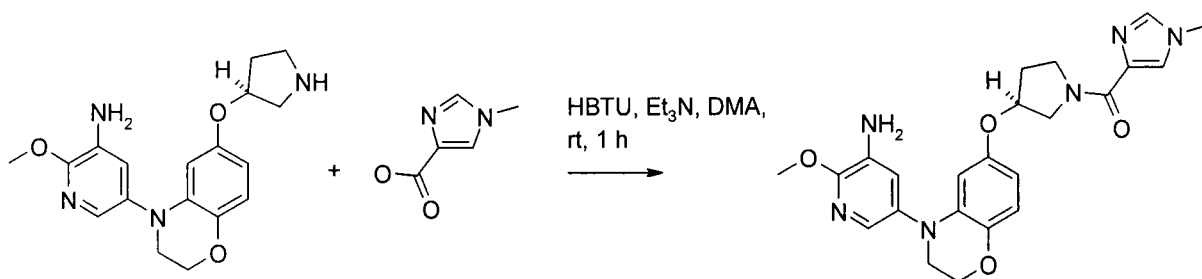
d) 2-Metoxy-5-[6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-ylamin



Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-tert-butoxycarbonylamino-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (130mg, 0,24mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (số đăng ký CAS 76-05-1) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này để thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi rửa giải từ hộp Isolute SCX-2 2g (dung môi rửa giải MeOH, sau đó NH₃ 2M/MeOH) dưới dạng gồm màu vàng (88mg, sản phẩm thô, định lượng).

UPLC Rt_{M2} = 1,25 phút; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

e) {(S)-3-[4-(5-Amino-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon



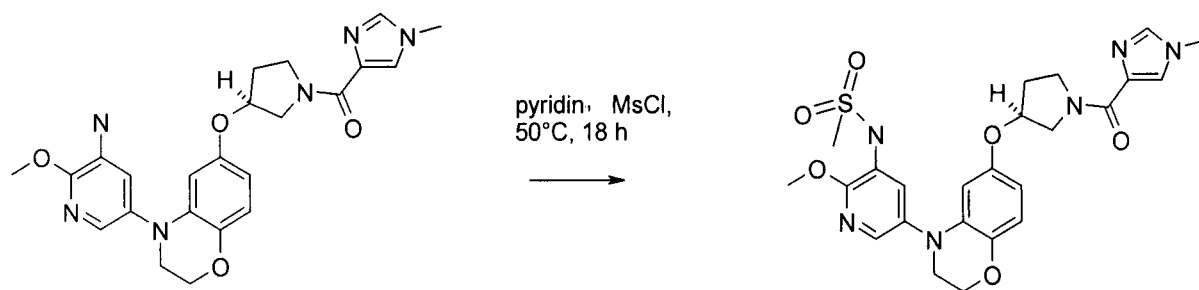
Dung dịch chứa axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (số đăng ký CAS 41716-18-1) (36,0mg, 0,26mmol) và Et₃N (0,11ml, 0,78mmol) trong DMF (1ml) được xử lý bằng HBTU (số đăng ký CAS 94790-37) (107mg, 0,28mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 5°C và bổ sung dung dịch chứa 2-metoxi-5-[6-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-ylamin (88mg, 0,26mmol) trong DMF (3ml) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô và xử lý cạn thu được trong DCM (10ml), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5ml), tách lớp hữu cơ bằng cách rửa giải qua

hộp tách pha và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100), cô các phân đoạn gom lại, hòa tan trong tBuOH/H₂O và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (21mg, hiệu suất 37%).

UPLC R_{tM2} = 0,85 phút; ESIMS: 451 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,20-6,34 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 4H), 3,55-3,83 (m, 8H), 2,04-2,28 (m, 2H).

Ví dụ U: N-(2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-pyridin-3-yl)-metansulfonamit

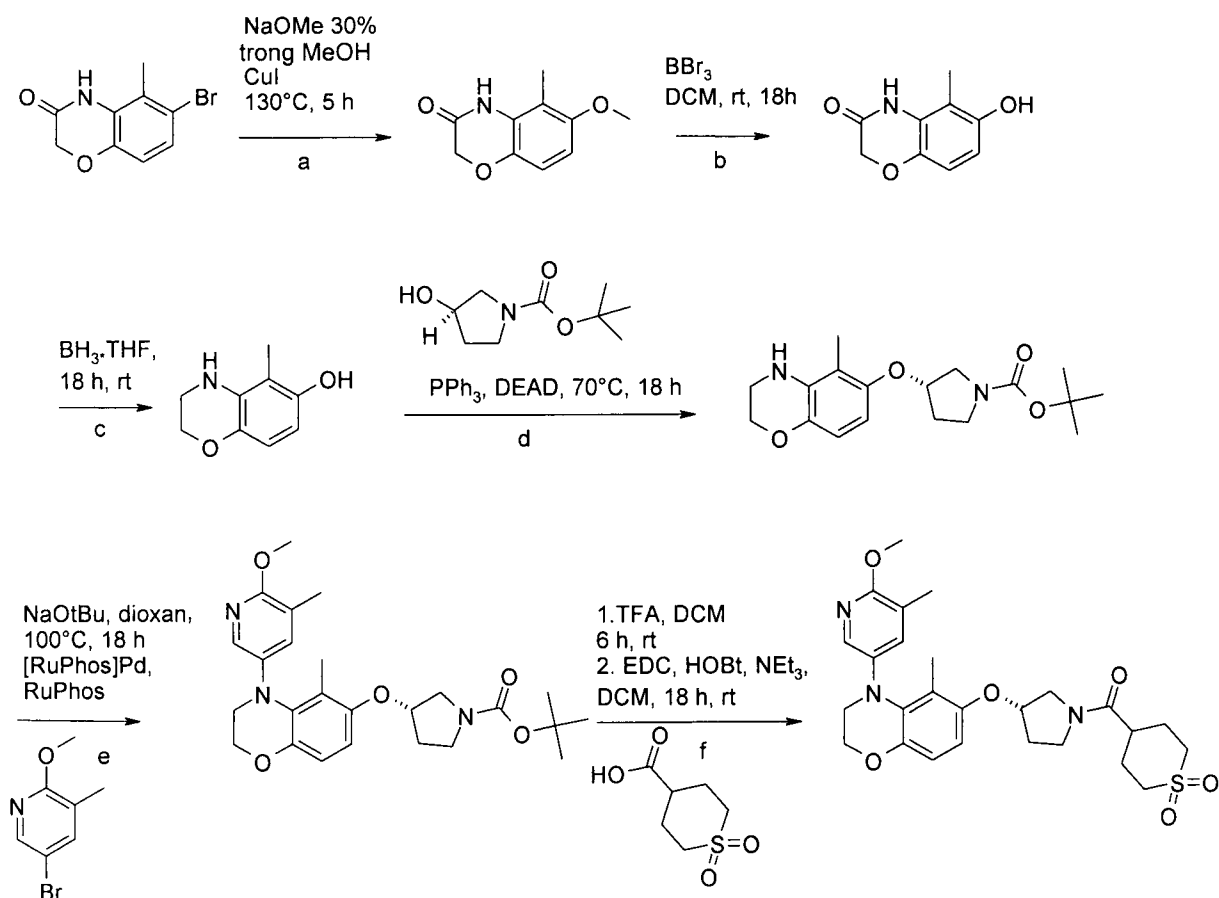


Dung dịch chứa {(S)-3-[4-(5-Amino-6-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazinyloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon (22,9mg, 0,05mmol) trong pyridin (1ml) được xử lý bằng metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (0,08ml, 0,97mmol) và khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và H₂O, tách lớp hữu cơ bằng cách rửa giải qua hộp tách pha và cô. Tinh chế cặn thu được bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc 100:0 đến 0:100 sau đó EtOAc/MeOH 90:10 đến 80:20), cô các phân đoạn gom lại, hòa tan trong tBuOH/H₂O và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (14mg, 49%).

UPLC R_{tM2} = 1,39 phút; ESIMS: 529 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,87 (d, 1H), 7,41-7,76 (m, 3H), 6,73 (m, 1H), 6,02-6,44 (m, 2H), 4,14-4,39 (m, 2H), 3,87-4,12 (m, 5H), 3,55-3,84 (m, 8H), 2,85-3,08 (m, 3H), 1,75-2,40 (m, 2H).

Ví dụ V: (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon



a) 6-Metoxi-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Dung dịch chứa 6-bromo-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (số đăng ký CAS 1154740-47-2) (1000mg, 4,13mmol) và CuI (79mg, 0,41mmol) trong NaOMe 30% trong MeOH (8,1ml) được khuấy ở 130°C trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp màu cam/nâu đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, và cô để thu được chất rắn màu cam. Nghiền bằng xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng (647mg, hiệu suất 70%).

HPLC Rt_{M1}=0,73 phút.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

b) 6-Hydroxy-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

Huyền phù chứa 6-metoxi-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (647mg, 3,35mmol) trong DCM (30ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng bằng BBr₃ (3,16ml, 33,5mmol) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt MeOH ở 0°C cho đến khi đạt được dung dịch trong. Sau khi loại bỏ dung môi, cặn thu được được rót lên đá/dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (647mg, thô), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLC R_{tM1} = 0,49 phút.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,11 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,89 (s, 3H).

c) 5-Metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Dung dịch chứa 6-hydroxy-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (647mg, 3,61mmol) trong THF (20ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở 0°C bằng BH₃*THF (1M trong THF, 10,83ml, 10,83mmol) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung MeOH vào và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô để thu được cặn, cặn này được hòa tan trong THF (20ml), xử lý bằng BH₃*THF (1M trong THF, 10,83ml, 10,83mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung MeOH vào, khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, cô đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (600mg, thô), chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

HPLC R_{tM1} = 0,49 phút; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-(5-Metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa triphenylphosphin (1,33g, 5,09mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng DEAD (0,8ml, 5,09mmol) sau đó là bằng este tert-butyl của axit (R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (1g, 5,45mmol) và 5-

metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (600mg, 3,63mmol). Khuấy dung dịch màu đỏ/nâu thu được ở 70°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp màu nâu này, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô ba lần bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 90:10 đến 40:60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (130mg, hiệu suất 11%)

HPLC $R_{t_{M1}}=1,09$ phút; ESIMS: 335 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,44 (d, 1H), 6,22-6,04 (m, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 3H), 3,28 (d, 7H), 2,00 (d, 2H), 1,83 (d, 3H), 1,46-1,32 (m, 9H).

e) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-(5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (120mg, 0,36mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (số đăng ký CAS 760207-87-2) (145mg, 0,72mmol), NaOtBu (103mg, 1,08mmol), RuPhos (số đăng ký CAS 787618-22-8) (8mg, 0,02mmol) và [RuPhos]palladacycle (số đăng ký CAS 787618-22-8) (15mg, 0,02mmol) trong dioxan (2ml) được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp màu cam/nâu, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô ba lần bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 95:05 đến 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (97mg, hiệu suất 60%).

HPLC $R_{t_{M1}}=1,37$ phút; ESIMS: 456 [(M+H)⁺].

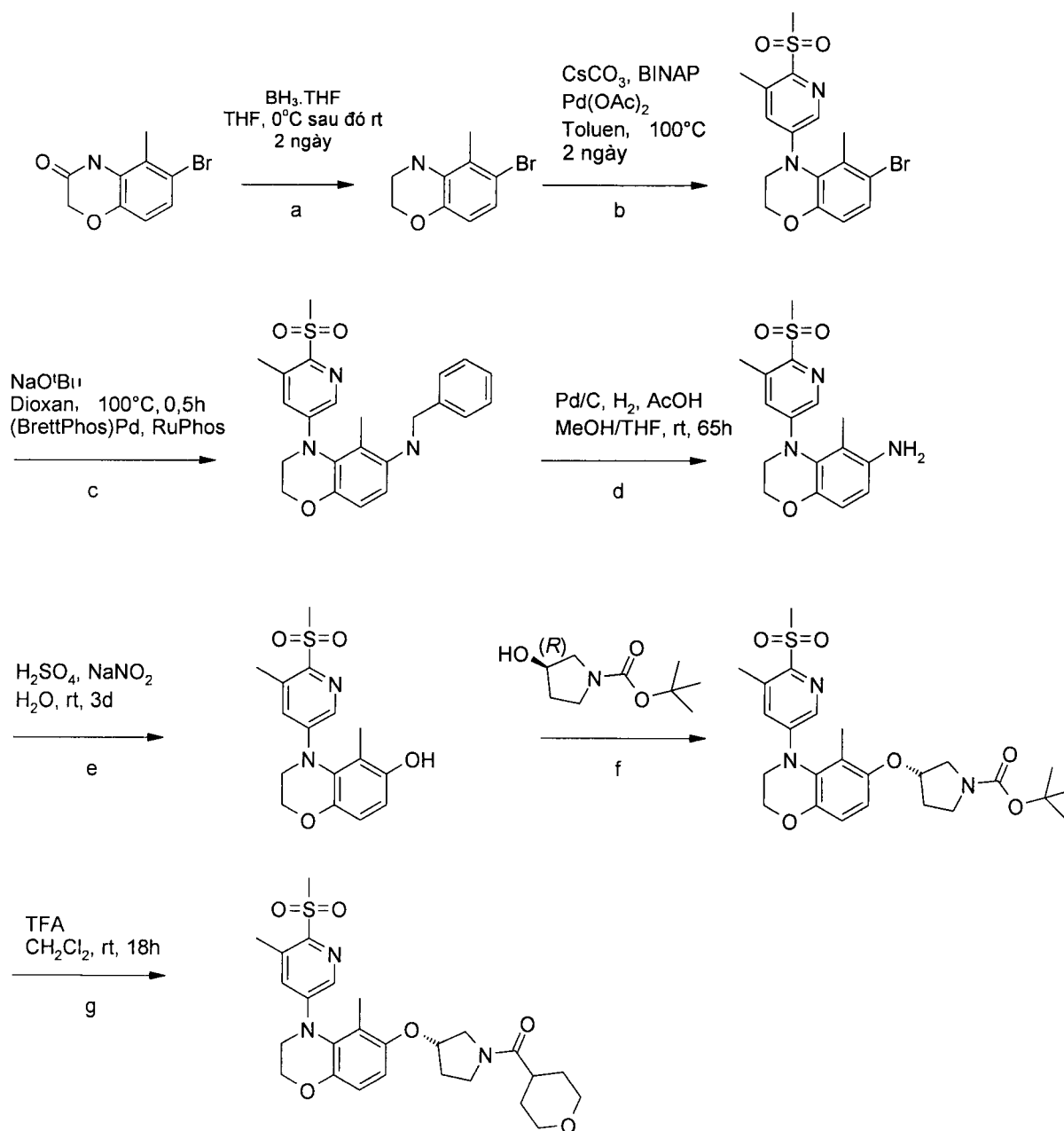
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (d, 1H), 7,28-7,07 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,84 (br s, 1H), 3,96 (br s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,44-3,19 (m, 10H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,34 (d, 9H).

f) (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (97mg, 0,21mmol) trong DCM (3ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng bằng TFA (0,16ml, 2,13mmol) và khuấy trong 6 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và tách dung dịch hữu cơ qua hộp tách pha thu được dung dịch màu vàng. Bổ sung axit 1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-carboxylic (số đăng ký CAS 64096-87-3) (49mg, 0,28mmol), Et_3N (0,09ml, 0,64mmol), EDC (62mg, 0,32mmol), HOBT (49mg, 0,32mmol) vào dung dịch màu vàng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và tách lớp hữu cơ bằng cách cho qua hộp tách pha, sau đó cô và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18 OBD 5mm 30x100mm, dung môi A: H_2O (0,1% TFA), dung môi B: CH_3CN (0,1% TFA) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (76mg, hiệu suất 70%) HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,98$ phút; ESIMS: 516 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 375K): δ 7,44 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,75 (s, 2H), 4,88 (br s, 1 H), 4,02 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,33 (m, 6H), 3,24-3,06 (m, 4H), 2,83 (br s, 1H), 1,66 (s, 3H). Các đồng phân quay.

Ví dụ W: {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon



a) 6-Bromo-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa 6-bromo-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (số đăng ký CAS 1154740-47-2) (425mg, 1,56mmol) trong THF (9ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở 0°C bằng $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M trong THF, 4,7ml, 4,69mmol) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2ml) vào và tiếp tục khuấy trong 24 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (324mg, hiệu suất 86%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 1,04$ phút; ESIMS: 228, 230 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,68 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

b) 6-Bromo-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa 6-bromo-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (324mg, 1,42mmol), chất trung gian IA1 (391mg, 1,56mmol), Cs_2CO_3 (1018mg, 3,13mmol), BINAP (số đăng ký CAS 98327-87-8) (44mg, 0,07mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (số đăng ký CAS 3375-31-3) (32mg, 0,14mmol) trong toluen (13ml) được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Nạp lại chất xúc tác và phối tử vào và tiếp tục khuấy trong 24 giờ nữa ở 100°C . Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 97:03 đến 40:60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (345mg, hiệu suất 58%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 1,13$ phút; ESIMS: 397,399 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99 (br. s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (br. s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

c) Benzyl-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-amin

Dung dịch chứa 6-bromo-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (324mg, 0,82mmol), benzylamin (350mg, 3,26mmol), NaOtBu (157mg, 1,63mmol), RuPhos (số đăng ký CAS 787618-22-8) (30mg, 0,06mmol) và [BrettPhos]palladacycle (số đăng ký CAS 1148148-01-9) (52mg, 0,06mmol) trong dioxan (16ml) được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ. Lọc, cô dịch lọc và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 88:12 đến 35:65) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (228mg, hiệu suất 66%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 1,13$ phút; ESIMS: 424 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,94 (br s, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,51 (br s, 3H), 1,76 (s, 3H).

d) 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylamin

Dung dịch chứa benzyl-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-amin (228mg, 0,53mmol), axit axetic (0,21ml, 3,70mmol), Pd/C trong MeOH/THF (2,5/2,5ml) được hydro hóa bằng H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 65 giờ. Lọc và cô dịch lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu xanh lá cây (200mg, sản phẩm thô, còn chứa AcOH).

HPLC R_{tM} = 0,64 phút; ESIMS: 334 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,62-6,54 (d, 1H), 6,54-6,45(d, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,88 (d, 3H), 1,63 (s, 3H).

e) 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylamin (200mg, 0,60mmol) trong nước (3,5ml) và H_2SO_4 (0,32ml) vào dung dịch chứa natri nitrit (49,7mg, 0,72mmol) trong nước (10ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng và tôi dịch lọc bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH 88:12 đến 80:20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (50mg, hiệu suất 25%).

HPLC R_{tM} = 0,78 phút; ESIMS: 335 $[(M+H)^+]$.

f) (1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon

Dung dịch chứa triphenylphosphin (55mg, 0,21mmol) trong THF (2,5ml) được xử lý bằng DEAD (0,03ml, 0,21mmol), sau đó bằng este tert-butyl của axit (R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (33mg, 0,18mmol) và 4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (50mg, 0,15mmol). Khuấy dung dịch màu đỏ/nâu thu được ở 70°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 90:10 đến 40:60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (44mg, hiệu suất 58%)

HPLC Rt_{M1} = 1,16 phút; ESIMS: 504 [(M+H)⁺].

g) {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

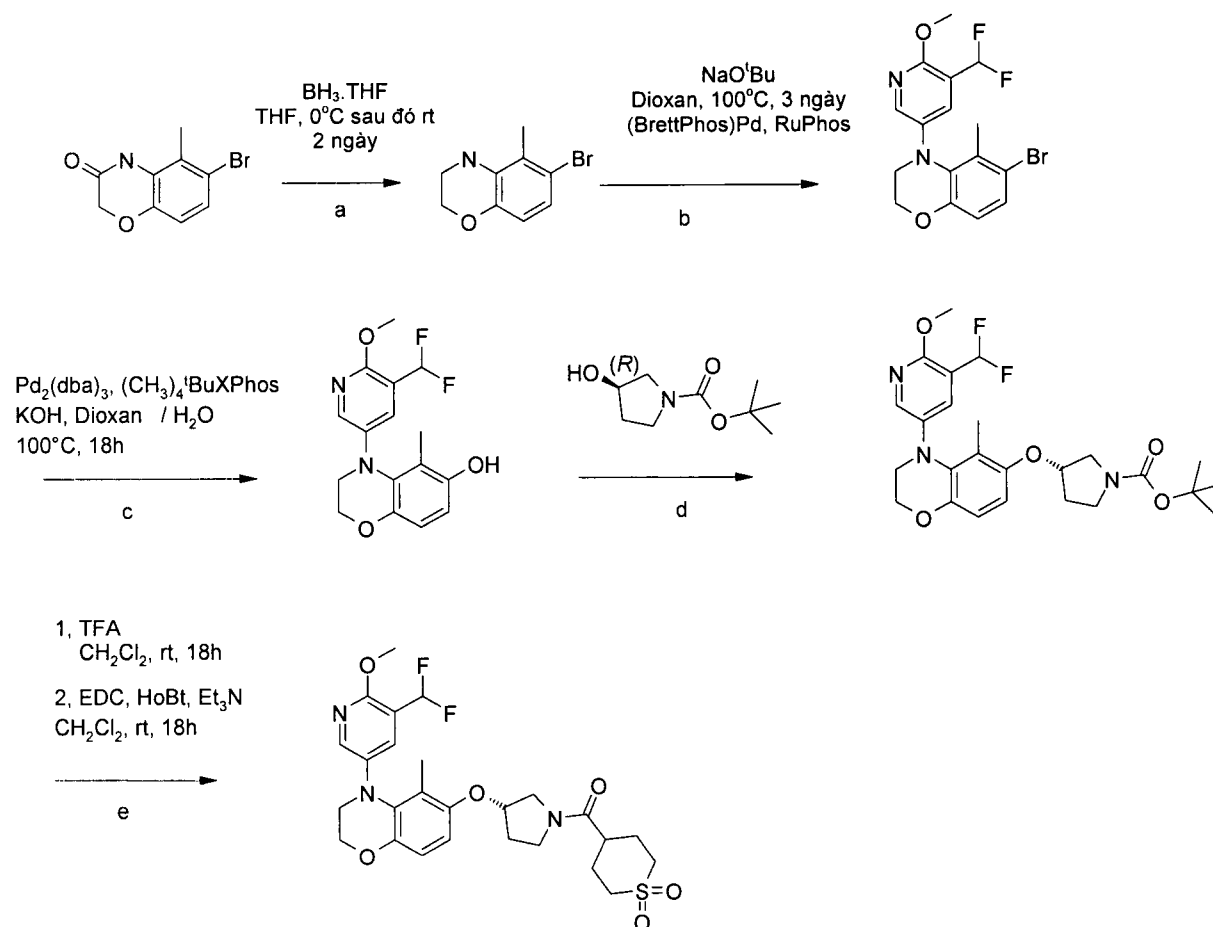
Dung dịch chứa (1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon (44mg, 0,09mmol) trong DCM (4ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng bằng TFA (0,07ml, 0,17mmol) và khuấy trong 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và tách dung dịch hữu cơ bằng hộp tách pha, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH 100:0 đến 90:10). Hòa tan sản phẩm thu được trong DCM (4ml) và bổ sung Et₃N vào. Bổ sung tetrahydro-pyran-4-carbonyl clorua (số đăng ký CAS 40191-32-0) (15mg, 0,10mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và khuấy dung dịch hữu cơ thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và tách lớp hữu cơ bằng cách rửa giải qua hộp tách pha, cô và tinh chế bằng SFC (cột NH₂ (250 x 30mm (l x w), 60A, 5μm, Princeton, gradien metanol trong CO₂ siêu tới hạn) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (15mg, hiệu suất 32%)

HPLC Rt_{M1} = 0,88 phút; ESIMS: 516 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 375K): δ 7,98 (br s, 1 H), 7,19 (br s, 1 H), 6,92 - 6,85 (m, 1 H), 6,85 - 6,77 (m, 1 H), 4,95 (br s, 1 H), 4,12 (t, 2 H), 3,92 (t, 2 H), 3,88 (br s, 2

H), 3,61 (br s, 3 H), 3,38 (td, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,68 (d, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,17 (br s, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 1,58 (br s, 4 H). Các đồng phân quay.

Ví dụ X: {(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon



a) 6-Bromo-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa 6-bromo-5-metyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on (số đăng ký CAS 1154740-47-2) (2,8g, 11,56mmol) trong THF (50ml) được xử lý trong môi trường khí argon bằng $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M trong THF, 34,7ml, 34,70mmol) và gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Bổ sung MeOH vào và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (1,8g, hiệu suất 68%).

HPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 1,04$ phút; ESIMS: 228, 230 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,68 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

b) 6-Bromo-4-(5-diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin

Dung dịch chứa 6-bromo-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (500mg, 2,19mmol), chất trung gian IA6 (574mg, 2,41mmol), NaOtBu (421mg, 4,38mmol), BrettPhos (số đăng ký CAS 1070663-78-3) (59mg, 0,11mmol) và [BrettPhos]palladacycle (số đăng ký CAS 1148148-01-9) (88mg, 0,11mmol) trong dioxan (11ml) được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Nạp lại chất xúc tác và phối tử vào và tiếp tục khuấy ở 100°C trong 48 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , cô để thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (150mg, hiệu suất 18%).

HPLC R_{tM} = 1,34 phút; ESIMS: 385, 387 $[(M+H)^+]$.

c) 4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol

Hỗn hợp gồm 6-bromo-4-(5-diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (150mg, 0,39mmol), KOH (65mg, 1,17mmol) trong nước (0,33ml), tetrametyl-t-butyl-XPhos (số đăng ký CAS 857356-94-6) (18,72mg, 0,04mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17,83mg, 0,02mmol) trong dioxan (2ml) được loại khí bằng nitơ và gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 70:30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (65mg, hiệu suất 52%).

HPLC R_{tM} = 1,01 phút; ESIMS: 323 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,93 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 1,60 (s, 3H).

d) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa triphenylphosphin (74mg, 0,28mmol) trong THF (2ml) được xử lý bằng DEAD (0,04ml, 0,28mmol) sau đó bằng este tert-butyl của axit (R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 127423-61-4) (45mg, 0,24mmol) và 4-(5-diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol (65mg, 0,20mmol). Khuấy dung dịch màu đỏ/nâu thu được ở 70°C trong 18 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (51mg, hiệu suất 42%).

HPLC $R_{t_{MI}} = 1,36$ phút; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92-7,75 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 7,19-6,84 (t, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,86 (br s, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,34 (br s, 9H). Các đồng phân quay.

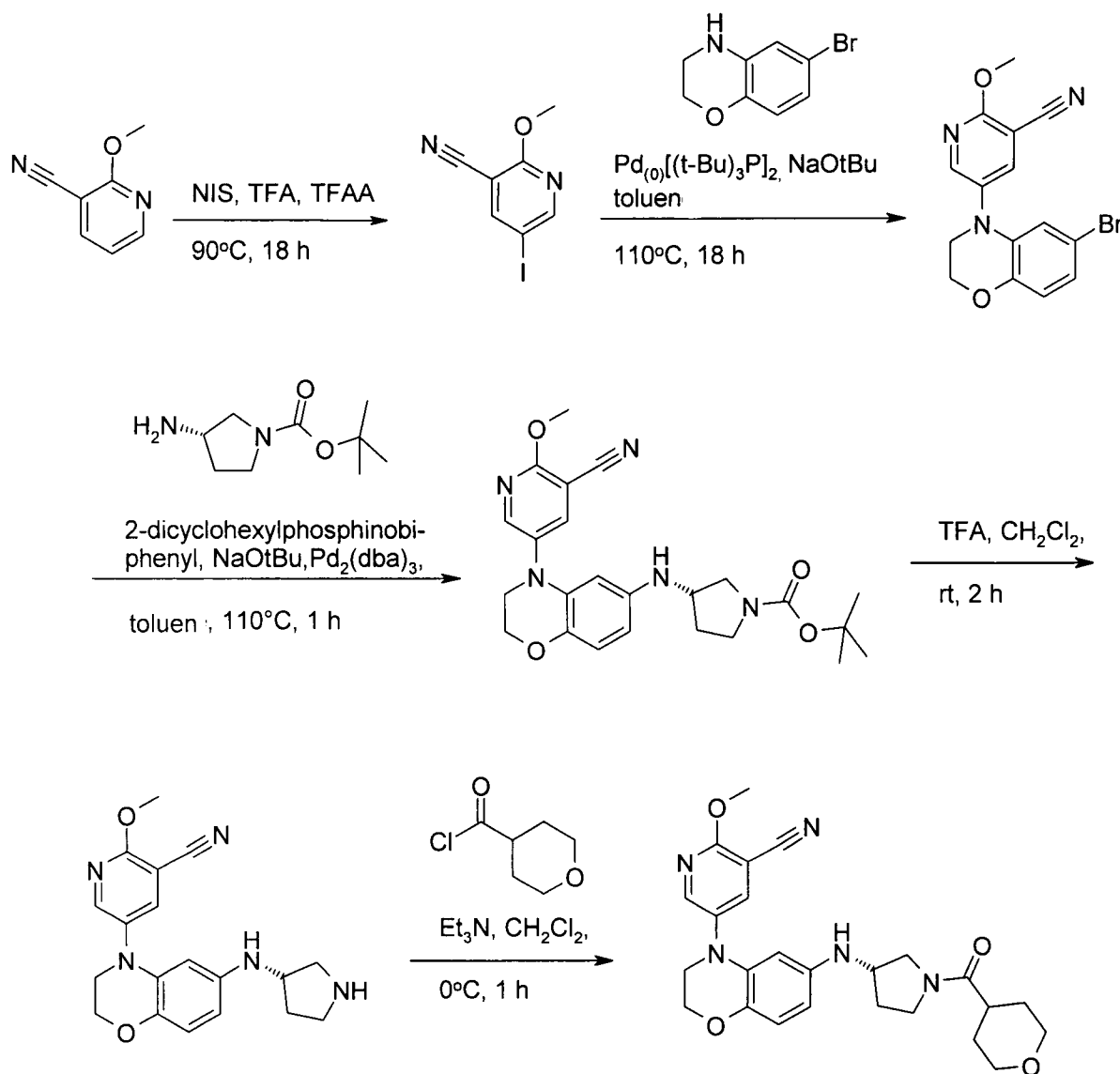
e) {(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (51mg, 0,10mmol) trong DCM (3ml) được xử lý trong môi trường khí argon ở nhiệt độ trong phòng bằng TFA (0,08ml, 1,10mmol) và khuấy trong 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và tách dung dịch hữu cơ qua hộp tách pha để thu được dung dịch màu vàng. Bổ sung axit 1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-carboxylic (số đăng ký CAS 64096-87-3) (25mg, 0,14mmol), Et₃N (0,05ml, 0,33mmol), EDC (31mg, 0,16mmol) và HOBT (25mg, 0,16mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Tách lớp hữu cơ bằng cách rửa giải qua hộp tách pha, tinh chế sản phẩm thô qua SFC (cột Reprosil NH₂ (250 x 30mm (1 x w), 60A, 5μm, Princeton, gradien metanol trong CO₂ siêu tới hạn) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (19mg, hiệu suất 30%).

HPLC $R_{tM} = 1,00$ phút; ESIMS: 552 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 375K): δ 7,85 (br s, 1 H), 7,43 (br s, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,11-4,71 (m, 1H), 4,04 (t, 2 H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (d, 2 H), 3,63 (br s, 2 H), 3,52 (br s, 2 H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,92-2,73 (m, 1H), 2,16 (br s, 2 H), 2,06 (br s, 4H), 1,67 (s, 3 H), các đồng phân quay.

Ví dụ Y: 2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril



a) 5-Iodo-2-methoxy-nicotinonitril

Hỗn hợp gồm 2-methoxy-nicotinonitril (số đăng ký CAS 7254-34-4) (10g, 74,6mmol) và N-iodosuccinimit (số đăng ký CAS 516-12-1) (25,2g, 112mmol) được

xử lý bằng axit trifloaxetic (số đăng ký CAS 76-05-1) (68,9ml, 895mmol) và anhydrit trifloaxetic (số đăng ký CAS 407-25-0) (31,6ml, 224mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 18 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá. Kiểm hóa từ từ hỗn hợp bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 30%, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng dung dịch natri thiosulfat 20%, và dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 20:80) dưới dạng chất rắn (12,2g, hiệu suất 63%).

UPLC Rt_{M14}=1,30 phút; ESIMS: 261 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 4,06 (s, 3H).

b) 5-(6-Bromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-metoxynicotinonitril

Hỗn hợp gồm 6-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin (số đăng ký CAS 105655-01-4) (5,0g, 23,36mmol), 5-iodo-2-metoxynicotinonitril (12,2g, 46,7mmol) và NaOtBu (2,69g, 28,0mmol) trong toluen (50ml) được loại khí bằng argon trong 10 phút, sau đó bổ sung bis(tri-tert-butylphosphin)-paladi(0) (0,36g, 0,70mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 18 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng EtOAc và rửa dịch lọc bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,2g, hiệu suất 52%).

UPLC Rt_{M14}=1,55 phút; ESIMS: 348 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,30-4,35 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H).

c) Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-Xyano-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylamino]pyrrolidin-1-carboxylic

Hỗn hợp gồm 5-(6-bromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-2-metoxynicotinonitril (300mg, 0,87mmol), este tert-butyl của axit (S)-3-amino-pyrrolidin-1-carboxylic (số đăng ký CAS 147081-44-5) (0,26ml, 1,47mmol), 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (số đăng ký CAS 247940-06-3) (18,2mg,

0,05mmol) và NaOtBu (100mg, 1,04mmol) trong toluen (10ml) được loại khí bằng argon trong 10 phút, sau đó bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23,8mg, 0,03mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, rửa bằng EtOAc và cô dịch lọc. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc, 100:0 đến 70:30) dưới dạng bột màu vàng (150mg, hiệu suất 37%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{MII}} = 2,73$ phút; ESIMS: 452 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

d) 2-Metoxy-5-[6-((S)-pyrrolidin-3-ylamino)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril

Dung dịch chứa este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-xyano-6-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic (144mg, 0,32mmol) trong CH_2Cl_2 (4ml) được xử lý bằng TFA (0,49ml, 6,38mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (120mg, hiệu suất 100%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{MII}} = 2,06$ phút; ESIMS: 352 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H).

e) 2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril

Ở 0°C, dung dịch chứa 2-metoxi-5-[6-((S)-pyrrolidin-3-ylamino)-2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril (27mg, 0,08mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) được xử lý bằng Et₃N (0,02ml, 0,12mmol) và tetrahydro-pyran-4-carbonyl clorua (số đăng ký CAS 40191-32-0) (11 µl, 0,09mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi thực hiện HPLC điều chế pha đảo (cột Sunfire PrepC18 OBD 30x100 mm, 5µm; dung môi A: H₂O+TFA 0,1% thể tích; dung môi B: CH₃CN +TFA 0,1% thể tích, gradien 5–60% B trong 20 phút) và lọc qua hộp Agilent PL-HCO₃ MP SPE (9mg, hiệu suất 25%).

UPLC Rt_{M2} = 1,19 phút; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,15-6,23 (m, 1H), 5,97-6,07 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82-4,03 (m, 3H), 3,35-3,80 (m, 8H), 2,65-2,84 (m, 1H), 2,03-2,28 (m, 1H), 1,49-2,03 (m, 5H).

Các điều kiện phản ứng

A) Amin hóa hoặc hydroxyl hóa Buchwald

Điều kiện	Nguồn Pd	Phối tử	Bazơ	Các dung môi được dùng	Nhiệt độ thông thường	Thời gian phản ứng thông thường
CA1	Pd ₂ (dba) ₃	Rac-BINAP	Cs ₂ CO ₃	Toluen	60-100°C	16 h
CA2	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	Dioxan	100°C	1-18 h
CA3	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	Toluen	100°C	
CA4	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	100°C	1-18 h
CA5	Pd ₂ (dba) ₃	tetramethyl-t-butyl-XPhos	KOH	dioxan /H ₂ O	100°C	18-72 h
CA6	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	Toluen	80-110°C	20 phút-18 h
CA7	Pd(P(^t Bu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	Toluen	140°C (mw)	30 phút
CA8	Pd(P(^t Bu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	Toluen	120°C	18 h

CA9	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	NaO^tBu	Toluen	125°C (mw)	25 phút
CA10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Rac-BINAP	Cs_2CO_3	Toluen	60-100°C	21 h
CA11	$\text{Pd}[\text{Ruphos}]$	RuPhos	NaO^tBu	Dioxan	100°C	18 h
CA12	$\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$		K_3PO_4	Toluen	120°C	18 h
CA13	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	K_3PO_4	Toluen	100°C	12 h
CA14	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	K_3PO_4	Toluen	110-120°C	12 h
CA15	$\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$		NaO^tBu	THF	110°C	18 h
CA16	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	NaO^tBu	THF	110°C	1 h-18 h

B) Các điều kiện tạo ra liên kết amit

Điều kiện	Chất phản ứng liên hợp	Các dung môi được dùng	Nhiệt độ thông thường	Thời gian phản ứng thông thường
CB1	HBTU	DMF hoặc DMA	Nhiệt độ trong phòng (rt)	1 h - 18 h
CB2	HOBT, EDC	DMF	rt	1 h - 18h
CB3	HATU	CH_2Cl_2	0°C đến rt	30 phút
CB4	HOBT, EDC	CH_2Cl_2	rt	18 h
CB5	COMU, DIPEA	DMF	rt	12 h
CB6	không	CH_2Cl_2	rt	1 h - 18 h
CB7	HBTU	CH_2Cl_2	rt	30 phút

C) Các điều kiện đưa vào mạch bên

CC1) Sử dụng mesylat

Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch khan chứa chất trung gian pyridin-2-ol (1 đương lượng) và chất trung gian mesylat (1,1 - 2 đương lượng) trong DMF (0,17M) được xử lý bằng NaH trong dầu khoáng (2 - 3 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20-80°C trong thời gian từ 4 đến 72 giờ.

CC2) Sử dụng mesylat

Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch khan chứa chất trung gian aryl-6-ol (1 đương lượng) và chất trung gian mesylat (1,1 - 2 đương lượng) trong DMF (0,17M) được xử lý bằng NaH trong dầu khoáng (2 - 3 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50-80 °C trong thời gian từ 4 đến 72 giờ.

CC3) Sử dụng mesylat

Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch khan chứa chất trung gian aryl-6-ol (1 đương lượng) và chất trung gian mesylat (2,5 đương lượng) trong DMF (0,06M) được xử lý bằng K₂CO₃ (4 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C đến 100°C trong thời gian 4 đến 50 giờ.

CC4) Sử dụng Mitsunobu

Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung DEAD (1,4 đương lượng), este tert-butyl của axit (R)-3-hydroxy-pyrolidin-1-carboxylic (1,5 đương lượng) và chất trung gian aryl-6-ol (1 đương lượng) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (1,4 đương lượng) trong THF (0,30M). Khuấy dung dịch màu đỏ/nâu ở 70°C trong 18 giờ.

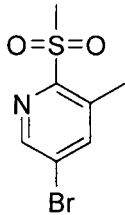
D) Điều kiện đối với phương pháp sắc ký tách không đối xứng

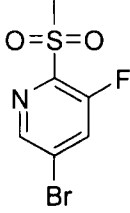
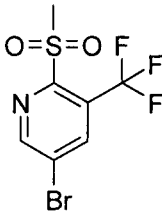
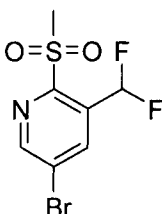
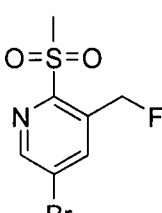
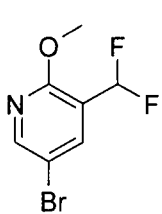
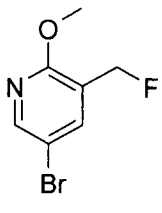
Phương pháp	Cột	Dung môi rửa giải	Bước sóng dò UV
CD1	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	n-Heptan/DMME/IPA/DEA 20:50:30:0,05	230 nm
CD2	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	ACN 100%	230 nm
CD3	Chiralcel ODH 250x30 mm, 5 µm	EtOH/MeOH 60:40	220 nm
CD4	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0,05	230 nm
CD5	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	ACN 100%	220 nm

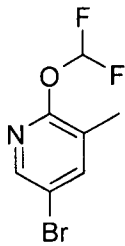
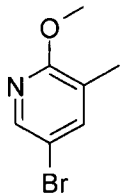
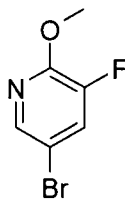
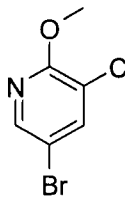
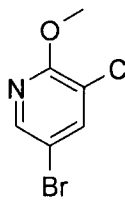
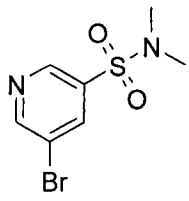
CD6	Chiralpak IC 250x30 mm, 5µm	MeOH 100%	220 nm
CD7	Chiralpak IC 250x46 mm, 5µm	n-Heptan/DMME/EtOH/DEA 40:50:10:0,05	240 nm
CD8	Chiralcel OD-H, 4,6 x 250 mm	CO ₂ /IPA 70:30 (hệ dung môi cố định)	215 nm
CD9	Chiralpak AD- H, 5µm	Heptan/EtOH 60:40	
CD10	Chiralpak IC 250x46 mm, 5µm	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0,05	230 nm
CD11	Chiralcel ODH 250x20 mm, 5 µm	EtOH/MeOH 60:40	220 nm
CD12	Chiralpak IC 765x37,5 cm, 20 µm	EtOH/MeOH 50:50	210 nm

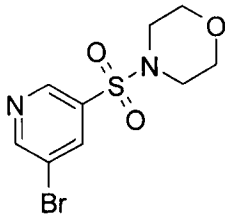
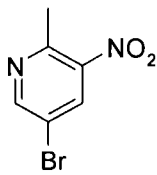
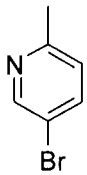
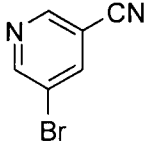
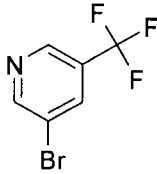
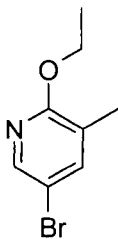
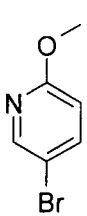
Điều chế các chất trung gian

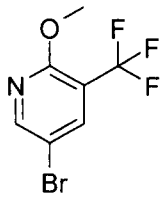
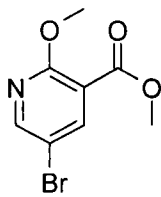
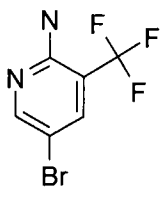
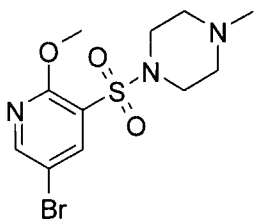
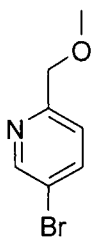
IA) Các bromua thơm

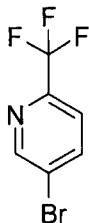
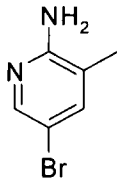
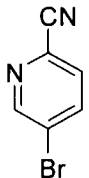
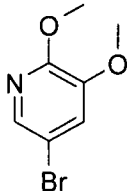
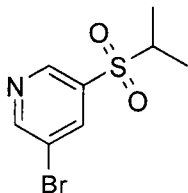
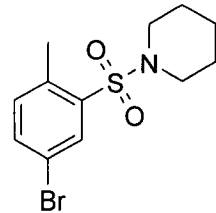
Chất trung gian	IA) Cấu trúc các bromua thơm	Tên hợp chất	Ghi chú trong quá trình tổng hợp
IA1		5-Bromo-2- metansulfonyl-3-metyl- pyridin	1 bước từ CAS 1289270-74-1

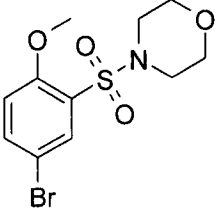
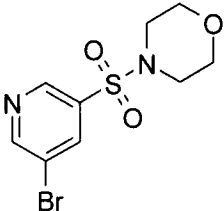
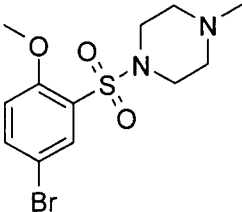
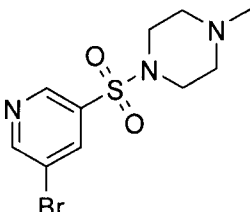
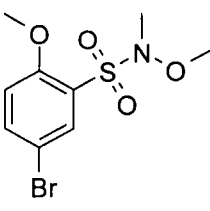
IA2		5-Bromo-3-fluoro-2-methylsulfonylpyridine	1 bước from CAS 1289007-85-7
IA3		5-Bromo-2-methylsulfonyl-3-(trifluoromethyl)pyridine	1 bước từ CAS 211122-42-8
IA4		5-Bromo-3-(difluoromethyl)-2-methylsulfonylpyridine	2 bước từ CAS 852181-11-4
IA5		5-Bromo-3-(fluoromethyl)-2-methylsulfonylpyridine	2 bước từ CAS 742100-75-0
IA6		5-Bromo-3-(difluoromethyl)-2-methoxypyridine	CAS 1254123-51-7
IA7		5-Bromo-3-(fluoromethyl)-2-methoxypyridine	1 bước từ CAS 351410-47-4

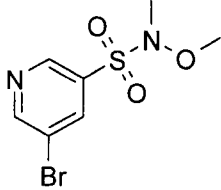
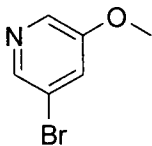
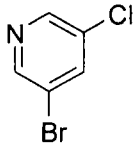
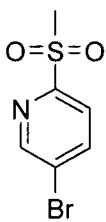
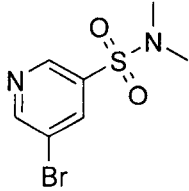
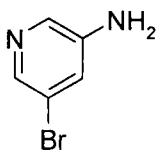
IA8		5-Bromo-2-diflometoxy-3-metyl-pyridin	CAS 1214337-94-6
IA9		5-Bromo-2-metoxo-3-metyl-pyridin	CAS 760207-87-2
IA10		5-Bromo-3-flo-2-metoxo-pyridin	CAS 124432-70-8
IA11		5-Bromo-3-clo-2-metoxo-pyridin	CAS 848366-28-9
IA12		5-Bromo-2-metoxo-nicotinonitril	CAS 941294-54-8
IA13		Dimetylamiit của axit 5-Bromo-pyridin-3-sulfonic	CAS 896160-99-9

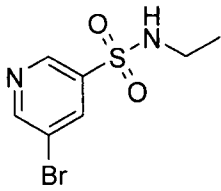
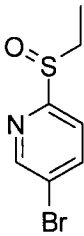
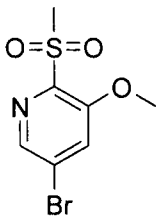
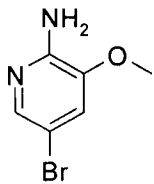
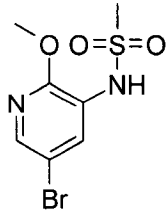
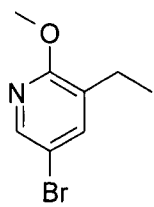
IA14		4-(5-Bromo-pyridin-3-sulfonyl)-morpholin	CAS 889676-35-1
IA15		5-Bromo-2-methyl-3-nitro-pyridin	CAS 911434-05-4
IA16		5-Bromo-2-metyl-pyridin	CAS 3430-13-5
IA17		5-Bromo-nicotinonitril	CAS 35590-37-5
IA18		5-Bromo-triflometylpyridin	CAS 436799-33-6
IA19		5-Bromo-2-etoxy-3-metyl-pyridin	CAS 610279-03-3
IA20		5-Bromo-2-metoxypyridin	CAS 13472-85-0

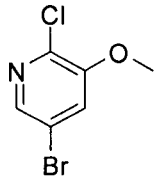
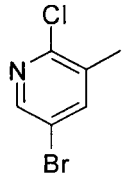
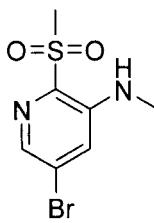
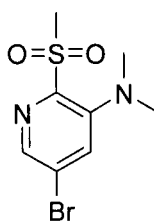
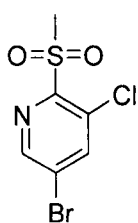
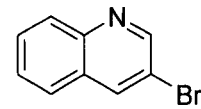
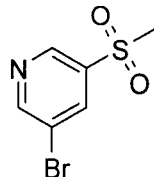
IA21		5-Bromo-2-methoxy-3-trifluoromethylpyridin	CAS 1214377-42-0
IA22		Este metyl của axit 5-bromo-2-methoxy-nicotinic	CAS 122433-41-4
IA23		2-amino-5-bromo-3-trifluoromethylpyridin	CAS 79456-34-1
IA24		1-(5-Bromo-2-methoxy-pyridin-3-sulfonyl)-4-metyl-piperazin	
IA25		5-Bromo-2-metoxymetyl-pyridin	CAS 1000787-43-8

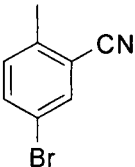
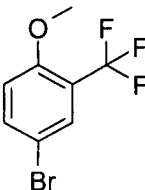
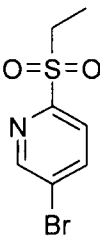
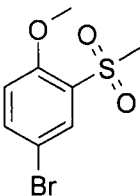
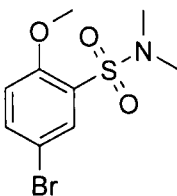
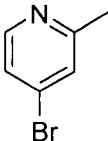
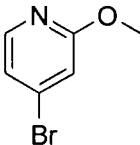
IA26		5-Bromo-2-trifluoromethylpyridin	CAS 436799-32-5
IA27		5-Bromo-3-methylpyridin-2-ylamin	CAS 3430-21-5
IA28		5-Bromo-pyridin-2-carbonitril	CAS 97483-77-7
IA29		5-Bromo-2,3-dimethoxy-pyridin	CAS 52605-98-8
IA30		3-Bromo-5-(propan-2-sulfonyl)-pyridin	
IA31		1-(5-Bromo-2-methyl-benzensulfonyl)-piperidin	CAS 364736-61-8

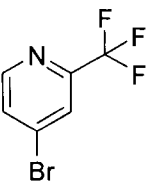
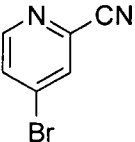
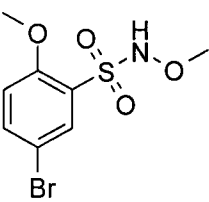
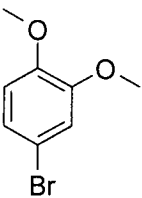
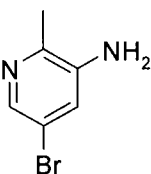
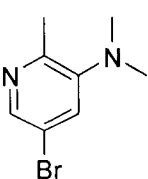
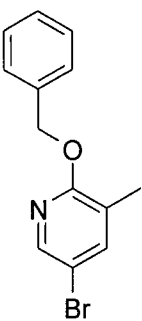
IA32		4-(5-Bromo-2-metox- benzenesulfonyl)- morpholin	CAS 325809-68-5
IA33		4-(5-Bromo-pyridin-3- sulfonyl)-morpholin	CAS 889676-35-1
IA34		1-(5-Bromo-2-metox- benzensulfonyl)-4- metyl-piperazin	CAS 325809-71-0
IA35		1-(5-Bromo-pyridin-3- sulfonyl)-4-metyl- piperazin	CAS 1007212-08-9
IA36		5-Bromo-2,N-dimetoxy- N-metyl- benzensulfonamit	CAS 1247891-51-5

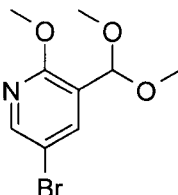
IA37		Metoxy-metyl-amit của axit 5-bromo-pyridin-3- sulfonic	CAS 1248282-54-3
IA38		3-Bromo-5-metoxi- pyridin	CAS 50720-12-2
IA39		3-Bromo-5-clo-pyridin	CAS 73583-39-8
IA40		5-Bromo-2- metansulfonyl-pyridin	CAS 98626-95-0
IA41		Dimetyl-amit của axit 5- bromo-pyridin-3- sulfonic	CAS 896160-99-9
IA42		5-Bromo-pyridin-3- ylamin	CAS 13535-01-8

IA43		Etylomit của axit 5-bromo-pyridin-3-sulfonic	CAS 1065074-78-3
IA44		5-Bromo-2-etansulfinyl-pyridin	
IA45		5-Bromo-2-metansulfonyl-3-metoxi-pyridin	
IA46		5-Bromo-3-metoxi-pyridin-2-ylamin	CAS 42409-58-5
IA47		N-(5-Bromo-2-metoxi-pyridin-3-yl)-metansulfonamit	CAS 1083327-58-5
IA48		5-Bromo-3-etil-2-metoxi-pyridin	CAS 1256788-92-7

IA49		5-Bromo-2-clo-3-metoxo-pyridin	CAS 286947-03-3
IA50		5-Bromo-2-clo-3-metyl-pyridin	CAS 29241-60-9
IA51		(5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-metyl-amin	
IA52		(5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-dimetyl-amin	
IA53		5-Bromo-3-clo-2-metansulfonyl-pyridin	1335052-54-4
IA54		3-Bromo-quinolin	CAS 5332-24-1
IA55		3-Bromo-5-metansulfonyl-pyridin	CAS 445491-71-4

IA56		5-Bromo-2-methyl- benzonitril	CAS 156001-51-3
IA57		4-Bromo-1-metoxy-2- triflometyl-benzen	CAS 1514-11-0
IA58		5-Bromo-2-etansulfonyl- pyridin	CAS 223556-06-7
IA59		4-Bromo-2- metansulfonyl-1- metoxy-benzen	CAS 90531-99-0
IA60		5-Bromo-2-metoxy- N,N-dimetyl- benzensulfonamit	CAS 871269-16-8
IA61		4-Bromo-2-metyl- pyridin	CAS 22282-99-1
IA62		4-Bromo-2-metoxy- pyridin	CAS 100367-39-3

IA63		4-Bromo-2-triflometyl-pyridin	CAS 887583-90-6
IA64		4-Bromo-pyridin-2-carbonitril	CAS 62150-45-2
IA65		5-Bromo-2,N-dimetoxy-benzensulfonamit	
IA66		4-Bromo-1,2-dimetoxy-benzen	CAS 2859-78-1
IA67		5-Bromo-2-metyl-pyridin-3-ylamin	CAS 914358-73-9
IA68		(5-Bromo-2-metyl-pyridin-3-yl)-dimetyl-amin	CAS 1280592-37-1
IA69		2-(Benzyloxy)-5-bromo-3-metylpyridin	CAS 1289270-73-0

IA70		5-Bromo-3-(dimethoxymethyl)-2-methoxypyridin	CAS 351410-59-8

Chất trung gian IA1: 5-bromo-2-metansulfonyl-3-metyl-pyridin

Dung dịch chứa 5-bromo-2-metylsulfanyl-3-metyl-pyridin (9,04g, 41,4mmol) trong DCM (83ml) được xử lý ở 0°C bằng mCPBA (21,46g, 124mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH 2N và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi nghiền bằng xyclohexan để thu được chất rắn màu trắng (9,25g, hiệu suất 89%).

UPLC Rt_{M1}=0,81 phút; MS (ESI, m/z): 250,1 [(M+H⁺)]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Chất trung gian IA2: 5-bromo-3-flo2-metansulfonyl-pyridin

Dung dịch chứa 5-bromo-3-flo2-metylsulfanyl-pyridin (222mg, 1,0mmol) trong DCM (5ml) được xử lý ở 0°C bằng mCPBA (518mg, 3,0mmol). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH 2N và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (241mg, hiệu suất 95%) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

UPLC Rt_{M1}=0,63 phút;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 3,40 (s, 3H).

Chất trung gian IA3: 5-Bromo-2-metansulfonyl-3-triflometyl-pyridin

Dung dịch chứa 5-bromo-2-metylsulfanyl-3-triflometyl-pyridin (1,40g, 1,16mmol) trong DCM (30ml) được xử lý ở 0°C bằng mCPBA (2,67g, 15,48mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng bổ sung hỗn hợp phản ứng vào

dung dịch NaOH 4N và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 100:0 đến 70:30) dưới dạng chất rắn màu trắng (940mg, hiệu suất 60%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,87$ phút; MS (ESI, m/z): 323,0 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,45 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 3,57 (s, 3H).

Chất trung gian IA4: 5-Bromo-3-diflometyl-2-metansulfonyl-pyridin

a) 2,5-Dibromo-3-diflometyl-pyridin

Dung dịch chứa Et_3N triflorua (1,80ml, 11,3mmol) trong DCM (40ml) được xử lý ở 0°C bằng Xtalfluor-E (2,67g, 15,5mmol) và 2,5-dibromo-pyridin-3-carbaldehyt (1,0g, 3,77mmol). Sau khi khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng TBME và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , cô để thu được dầu màu vàng (950mg, hiệu suất 88%) sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=1,05$ phút;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 3,35 (s, 3H).

b) 5-Bromo-3-diflometyl-2-metansulfonyl-pyridin

Dung dịch chứa 2,5-dibromo-3-diflometyl-pyridin (1400mg, 1,16mmol) trong DMF (10ml) được xử lý ở 0°C bằng natri metanthiolat (348mg, 4,97mmol). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở 0°C và bổ sung mCPBA (2857mg, 16,56mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH 4N và chiết bằng TBME. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 100/0 đến 80/20) dưới dạng chất rắn màu trắng (498mg, hiệu suất 53%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,86$ phút;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 3,37 (s, 3H).

Chất trung gian IA5: 5-Bromo-3-flometyl-2-metansulfonyl-pyridin

a) 5-Bromo-2-clo-3-flometyl-pyridin

Dung dịch chứa Et₃N triflorua (1,76ml, 10,79mmol) trong DCM (20ml) được xử lý ở 0°C bằng Xtalfluor-E (1,65g, 7,19mmol) và (5-bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-metanol (0,80g, 3,60mmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng TBME và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 100/0 đến 90/10) dưới dạng dầu không màu (286mg, hiệu suất 35%).

UPLC Rt_{MI}=0,98 phút;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 5,52 (d, 1H)

b) 5-Bromo-3-flometyl-2-metansulfonyl-pyridin

Dung dịch chứa 2,5-dibromo-3-diflometyl-pyridin (1,4g, 1,16mmol) trong DMF (10ml) được xử lý ở 0°C bằng natri metanthiolat (348mg, 4,97mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, làm lạnh phản ứng xuống 0°C và bổ sung mCPBA (2857mg, 16,56mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NaOH 4N và chiết bằng TBME. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc, 100/0 đến 80/20) dưới dạng chất rắn màu trắng (498mg, hiệu suất 53%).

UPLC Rt_{MI}=0,86 phút;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 3,37 (s, 3H).

Chất trung gian IA7: 5-Bromo-3-flometyl-2-metoxypyridin

Dung dịch chứa (5-bromo-2-metoxypyridin-3-yl)-metanol (343mg, 1,57mmol) trong DCM (7ml) được xử lý ở 0°C bằng deoxofluor (1,5ml, 3,46mmol) và EtOH (27,6 μl, 0,47mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄,

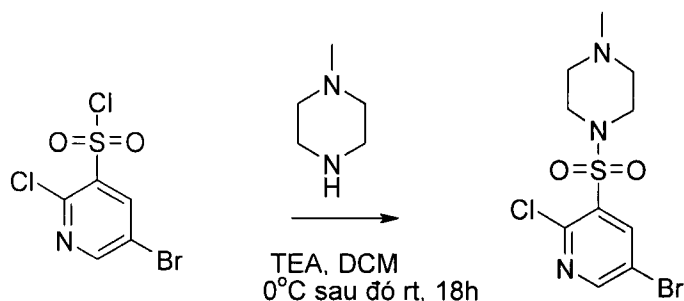
cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (hexan/EtOAc 80:20) dưới dạng dầu màu vàng (80mg, hiệu suất 23%).

UPLC R_{tM1} = 1,07 phút;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,32 (t, 1H), 8,00 (t, 1H), 5,37 (d, 2H), 3,89 (s, 3H).

Chất trung gian IA24: 1-(5-Bromo-2-metoxypyridin-3-sulfonyl)-4-metyl-piperazin

a) (5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-metyl-amin

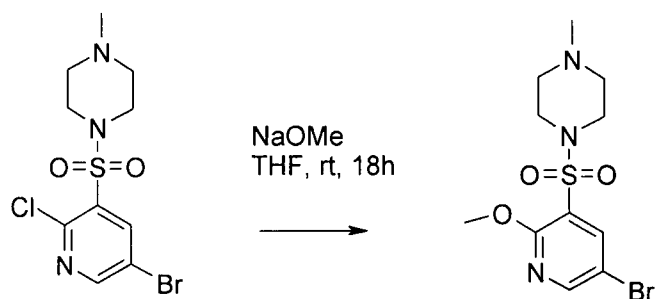


Dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-pyridin-3-sulfonyl clorua (số đăng ký CAS 1146290-19-8) (580mg, 1,99mmol) và Et_3N (0,55ml, 3,99mmol) trong DCM (20ml) ở 0°C được xử lý bằng 1-metyl-piperazin (0,33ml, 2,99mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 20 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (30ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH 100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (420mg, hiệu suất 59%).

HPLC R_{tM2} = 1,49 phút; ESIMS: 356 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 3,57-3,29 (t, 4H), 2,50 (t, 4H), 2,33 (s, 3H).

b) 1-(5-Bromo-2-metoxypyridin-3-sulfonyl)-4-metyl-piperazin

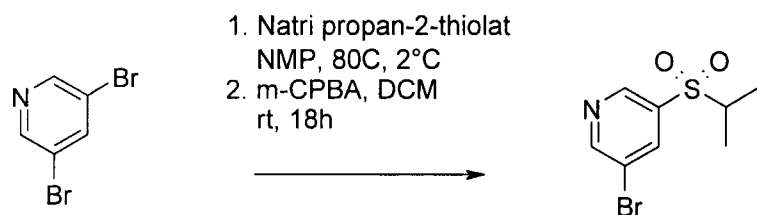


Dung dịch chứa 1-(5-bromo-2-clo-pyridin-3-sulfonyl)-4-metyl-piperazin (420mg, 1,18mmol) trong THF (10ml) được xử lý từng phần bằng natri metoxit (192mg, 3,55mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung nước để dập tắt hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và làm khô bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH 100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (358mg, hiệu suất 85%).

HPLC Rt_{M2}=1,47 phút; ESIMS: 350, 352 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,35 (br s, 4H), 2,49 (br s, 4H), 2,33 (s, 3H).

Chất trung gian IA30: 3-Bromo-5-(propan-2-sulfonyl)-pyridin



Dung dịch chứa 3,5-dibromo-pyridin (số đăng ký CAS 625-92-3) (495mg, 2,09mmol) trong NMP (5ml) được xử lý bằng natri propan-2-thiolat (số đăng ký CAS 20607-43-6) (205mg, 2,09mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 80°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước (2x), sau đó là nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄ và cô. Hòa tan cặn thu được trong DCM (10ml), xử lý bằng mCPBA (1083mg, 6,27mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch natri sulfit 10% vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tách các pha và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel

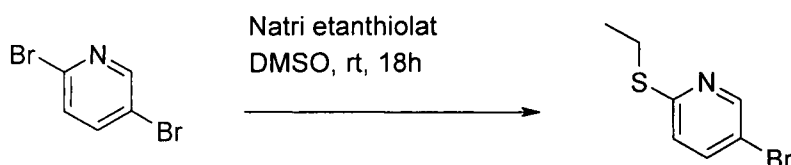
(xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 00:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (364mg, hiệu suất 59%).

HPLC $R_{tM2}=0,77$ phút; ESIMS: 264, 266 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (dd, 2H), 8,33 (t, 1H), 3,34-3,17 (m, 1H), 1,37 (d, 6H).

Chất trung gian IA44: 5-Bromo-2-etansulfinyl-pyridin

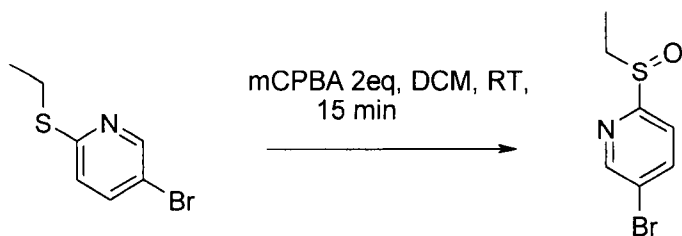
a) 5-Bromo-2-ethylsulfanyl-pyridin



Hỗn hợp gồm 2,5-dibromo-pyridin (số đăng ký CAS 588729-99-1) (1,15g, 4,85mmol) và natri etanthiolat (số đăng ký CAS 811-51-8) (2,04g, 24,27mmol) trong DMSO (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bỏ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho qua hộp tách pha, cô lớp hữu cơ này và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (1,09g, hiệu suất 92%).

HPLC $R_{tM2}=1,25$ phút; ESIMS: 218, 220 $[(M+H)^+]$.

b) 5-Bromo-2-Etansulfinyl-pyridin



Dung dịch chứa 5-Bromo-2-ethylsulfanyl-pyridin (1,09g, 4,49mmol) trong DCM (15ml) được xử lý bằng mCPBA (1,55g, 8,98mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút.

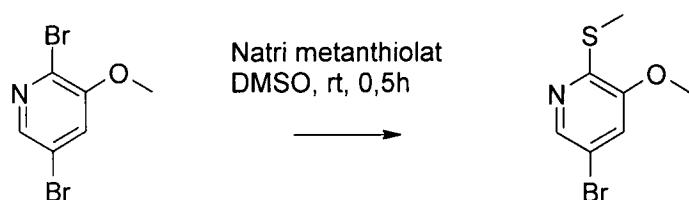
Bổ sung dung dịch NaOH 2M vào để dập tắt hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 và cô. Tinh chế cặn thu được bằng HPLC điều chế pha đảo (cột SunFire C18 OBD, gradien 5-60% ACN trong 15 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (490mg, hiệu suất 45%).

HPLC Rt_{M_2} = 0,65 phút; ESIMS: 234, 236 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,85 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,27-3,10 (m, 1H), 2,94-2,72 (m, 1H), 1,01 (t, 3H).

Chất trung gian IA45: 5-Bromo-2-metansulfonyl-3-metoxypyridin

a) 5-Bromo-3-metoxi-2-metylsulfanyl-pyridin



Hỗn hợp gồm 2,5-dibromo-3-metoxi-pyridin (số đăng ký CAS 1142191-57-8) (550mg, 2,06mmol) và natri metanthiolat (số đăng ký CAS 5188-07-8) (722mg, 10,30mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho qua hộp tách pha và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,50g, hiệu suất 93%, sản phẩm thô).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

b) 5-Bromo-2-metansulfonyl-3-metoxypyridin



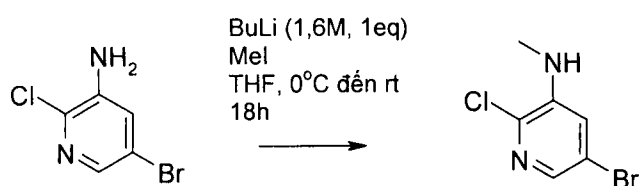
Dung dịch chứa 5-bromo-3-metoxi-2-metylsulfanyl-pyridin (1,50g, 2,24mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng mCPBA (1,55g, 8,97mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH 2M vào để dập tắt hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho qua hộp tách pha và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất 33% dưới dạng sản phẩm thô).

HPLC R_{tM2} = 0,75 phút; ESIMS: 268[(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

Chất trung gian IA51: (5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-metyl-amin

a) (5-Bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-metyl-amin

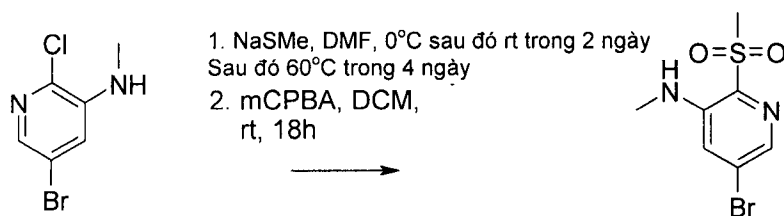


Dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-pyridin-3-ylamin (số đăng ký CAS 588729-99-1) (565mg, 2,72mmol) trong THF (4ml) ở 0°C được xử lý bằng dung dịch BuLi 1,6M trong hexan (0,17ml, 0,17mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó bổ sung từ từ methyl iodua (0,17ml, 2,72mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Rót hỗn hợp màu cam/nâu vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 95:5 đến 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (354mg, hiệu suất 59%).

HPLC R_{tM1} = 0,94 phút; ESIMS: 221, 223, 225 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 2,74 (d, 3H).

b) (5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-metyl-amin



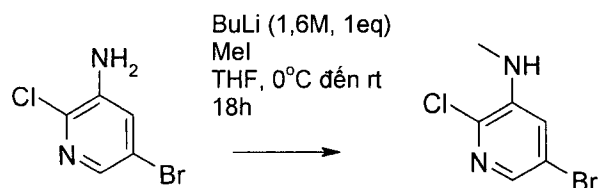
Dung dịch chứa (5-bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-metyl-amin (354mg, 1,60mmol) trong DMF (2,6ml) được xử lý bằng natri metanthiolat (168mg, 2,40mmol) ở 0°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và gia nhiệt ở 60°C trong 4 ngày. Dập tắt hỗn hợp phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 2M, và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄ và cô để thu được dầu màu cam, dầu này được hòa tan trong DCM (5ml) và xử lý ở 0°C bằng mCPBA (số đăng ký CAS 937-14-4) (827mg, 4,79mmol) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng ở 0°C bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 2M và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO₄, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 92:8 đến 32:68) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (174mg, hiệu suất 41%).

HPLC R_{tM1} = 0,78 phút; ESIMS: 265, 267 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (d, 3H).

Chất trung gian IA52: (5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-dimetyl-amin

a) (5-Bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-metyl-amin



Dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-pyridin-3-ylamin (số đăng ký CAS 588729-99-1) (1g, 4,82mmol) trong THF (7ml) ở 0°C được xử lý bằng BuLi 1,6M trong hexan (6ml, 9,64mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó bổ sung từ từ methyl iodua (0,60ml, 9,64mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng và khuấy trong 18 giờ. Rót hỗn hợp màu cam/nâu vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng EtOAc, làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 , cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 95:05 đến 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (182mg, hiệu suất 17%).

HPLC R_{tM} = 0,94 phút; ESIMS: 221, 223 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,65 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 2,74 (d, 3H).

b) (5-Bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-dimetyl-amin

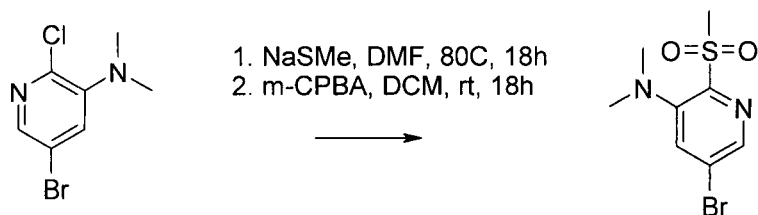


Dung dịch chứa (5-bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-metyl-amin (182mg, 0,82mmol) trong DMF (4ml) được xử lý bằng NaH (23mg, 0,99mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, bổ sung metyl iodua (0,06ml, 0,99mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng TBME và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO_4 và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (174mg, hiệu suất 90%). Sản phẩm này được dùng mà không cần tinh chế thêm.

HPLC R_{tM} = 1,03 phút; ESIMS: 235, 237 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 2,78 (s, 6H).

c) (5-Bromo-2-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-metyl-amin



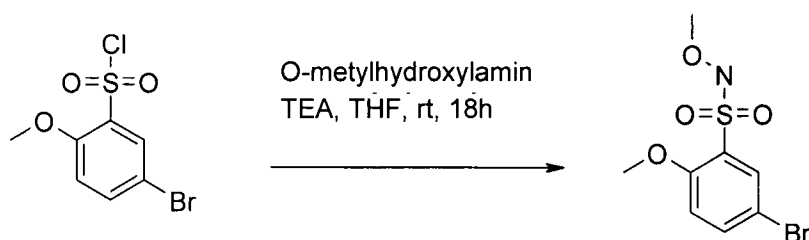
Dung dịch chứa (5-bromo-2-clo-pyridin-3-yl)-dimetyl-amin (174mg, 0,74mmol) trong DMF (5ml) được xử lý bằng natri metanthiolat (104mg, 1,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng, khuấy dung dịch thu được ở 80°C trong 18 giờ. Ở 0°C, đập tắt

hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 2M sau đó chiết bằng TBME. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 và cô để thu được dầu màu cam, dầu này được hòa tan trong DCM (5ml), xử lý ở 0°C bằng mCPBA (số đăng ký CAS 937-14-4) (382mg, 2,21mmol) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Ở 0°C , dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 2M, sau đó chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng MgSO_4 , cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 88:12 đến 00:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (50mg, hiệu suất 24%).

HPLC $R_{tM1}=0,83$ phút; ESIMS: 279, 281 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,91 (s, 6H).

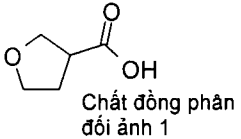
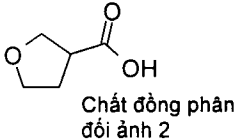
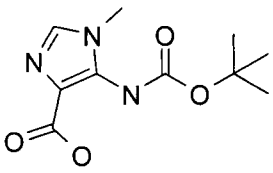
Chất trung gian IA65: 5-Bromo-2,N-dimethoxy-benzensulfonamit



Dung dịch chứa 5-bromo-2-methoxy-benzensulfonyl clorua (số đăng ký CAS 23095-05-8) (218mg, 0,76mmol) và Et_3N (0,55ml, 3,99mmol) trong DCM (20ml) ở 0°C được khuấy trong 15 phút và được xử lý với O-methylhydroxylamin (36mg, 0,76mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô bằng MgSO_4 , cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 100:0 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (189mg, hiệu suất 84%).

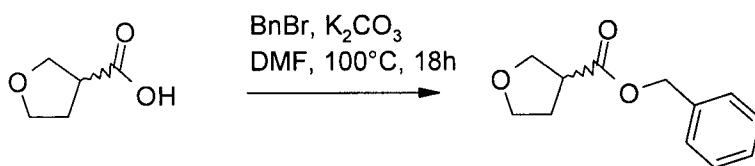
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H).

IB) Axit carboxylic hoặc clorua axit

Chất trung gian	IB) Cấu trúc axit carboxylic hoặc clorua axit	Tên hợp chất
IB1	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Axit tetrahydro-furan-3-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh tinh khiết)
IB2	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Axit tetrahydro-furan-3-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh tinh khiết)
IB3		Axit 5-tert-butoxycarbonylamino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic

Ví dụ IB1/IB2: axit (S)-tetrahydro-furan-3-carboxylic/axit (R)-tetrahydro-furan-3-carboxylic

a) Este benzyl của axit tetrahydro-furan-3-carboxylic

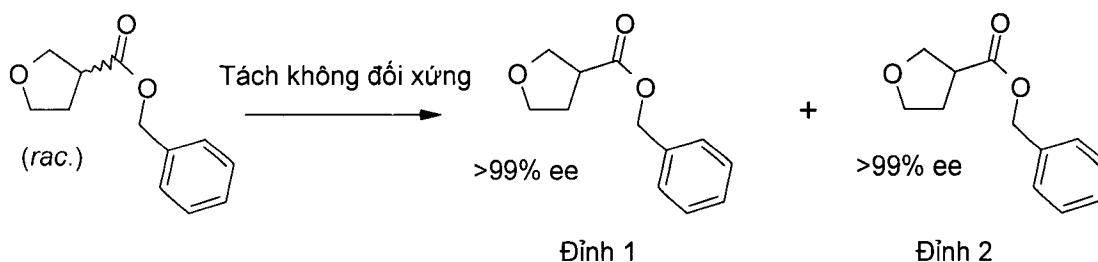


Dung dịch chứa axit tetrahydro-furan-3-carboxylic (số đăng ký CAS 89364-31-8) (4,00g, 34,40mmol) trong DMF (20ml) được xử lý bằng K_2CO_3 (9,52g, 68,9mmol) và benzyl bromua (số đăng ký CAS 100-39-0) (8,18ml, 68,9mmol) ở 100°C trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (xyclohexan/EtOAc 92:8 đến 34:66) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (6,93g, hiệu suất 98%).

HPLC R_{tM2} = 0,94 phút; ESIMS: 207 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50-7,26 (m, 5H), 5,17 (m, 2H), 4,05-3,75 (m, 4H), 3,29-3,05 (m, 1H), 2,36-2,09 (m, 2H).

b) Tách chất đồng phân đối ảnh của este benzyl của axit tetrahydro-furan-3-carboxylic



Các thông tin về phương pháp:

Cột: Chiralpak AD-PREP

Dung môi: HEPTANE/ETOH/MEOH 95/2,5/2,5

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Bước sóng dài: 210 nm

Động cơ: Agilent 1200 DAD Magellan

Dung dịch: EtOH

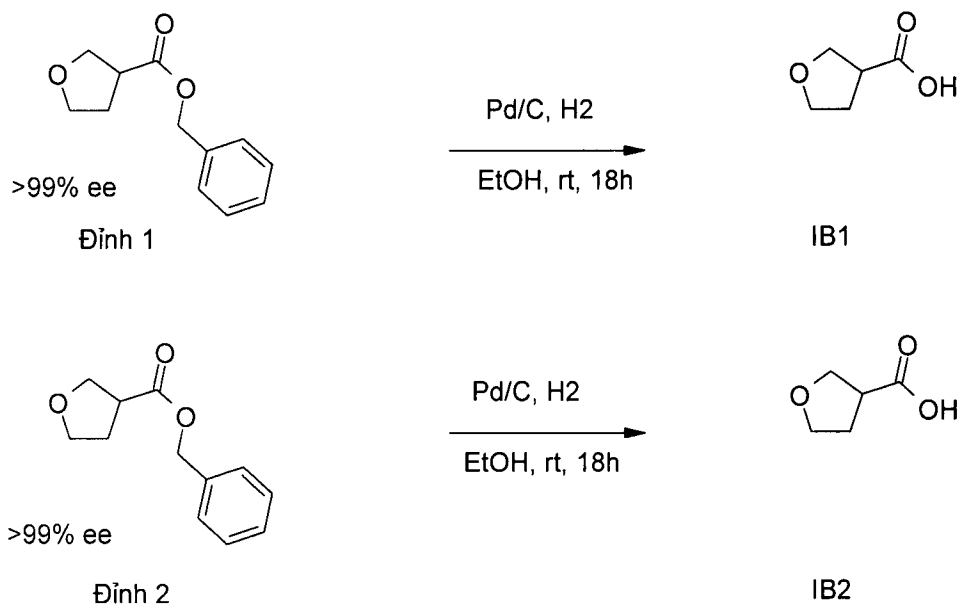
Sau khi tách 6,347g raxemic, thu được 2 đỉnh: đỉnh 1 ở 9,086 phút (2,43g, ee>99%) và đỉnh 2 ở 10,584 phút (2,19g, ee>99%).

HPLC (đỉnh 1 hoặc 2) $R_{tM2}=0,92$ phút; ESIMS: 207 $[(M+H)^+]$.

^1H NMR (đỉnh 1) (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48-7,29 (m, 5H), 5,23-5,07 (m, 2H), 4,05-3,77 (m, 4H), 3,23-3,10(m, 1H), 2,35-2,06 (m, 2H).

^1H NMR (đỉnh 2) (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51-7,31 (m, 5H), 5,23-5,09 (m, 2H), 4,07-3,77 (m, 4H), 3,24-3,07 (m, 1H), 2,35-2,06 (m, 2H).

c) axit (S)-tetrahydro-furan-3-carboxylic/axit (R)-tetrahydro-furan-3-carboxylic

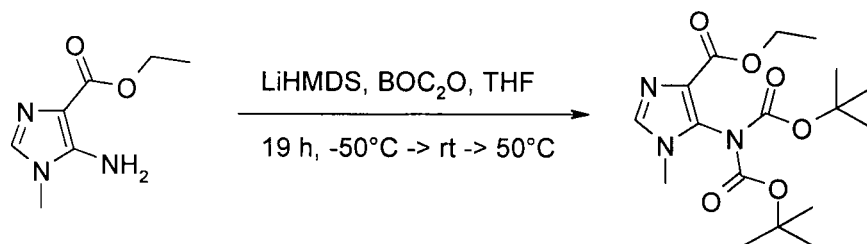


Dung dịch chứa este benzyl của axit tetrahydro-furan-3-carboxylic tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (đỉnh 1 hoặc đỉnh 2, 200mg, 0,97mmol), Pd/C (103mg, 0,97mmol) trong EtOH (2ml) được hydro hóa bằng H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (125mg (Đỉnh 1), 111mg (Đỉnh 2), sản phẩm thô).

^1H NMR (cả hai chất đồng phân đối ảnh) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,40 (br s, 1H), 3,84-3,59 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,08-1,92(m, 1H).

Ví dụ IB3): Axit 5-tert-butoxycarbonylamino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic

a) Este etyl của axit 5-di(tert-butoxycarbonyl)amino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic

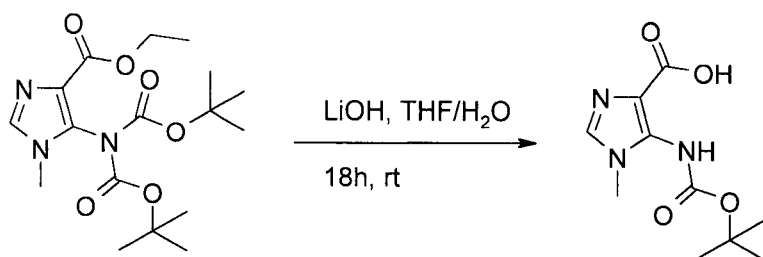


Dung dịch chứa este etyl của axit 5-amino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (số đăng ký CAS 54147-04-5) (82mg, 0,49mmol) trong THF (4ml) được xử lý ở -50°C bằng dung dịch LiHMDS 1M trong THF (0,97ml, 0,97mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -50°C trong 10 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa Boc₂O (237mg, 1,07mmol) trong THF (1,5ml) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó đến 50°C và khuấy trong 15 giờ ở 50°C . Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và dập tắt bằng H₂O. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (heptan/EtOAc, 85:15 đến 0:100) dưới dạng chất rắn màu trắng (140mg, hiệu suất 78%).

UPLC Rt_{MI} = 0,96 phút; ESIMS: 370 [(M+H)⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 4,33 (q, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,41 (s, 18H), 1,35 (t, 3H).

b) Axit 5-tert-butoxycarbonylamino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic



Dung dịch chứa este etyl của axit 5-di(tert-butoxycarbonyl)amino-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic (167mg, 0,452mmol) trong THF (2,2ml) và H₂O (2,2ml) được xử lý bằng LiOH (54,1mg, 2,26mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó dập tắt bằng dung dịch HCl 1M để đạt đến độ pH bằng 2

và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, hiệu suất 65%).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}} = 0,47$ phút; ESIMS: 242 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,42 (br.s., 1H), 8,98 (br.s., 1H), 7,82 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

IC) Dẫn xuất pyrrolidinol hoặc các chất tương tự

Chất trung gian	Tên hợp chất	Được sử dụng cho ví dụ	Ghi chú trong quá trình tổng hợp
IC1	Este (R)-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic	C1	2 bước từ CAS 104706-47-0
IC2	Este (S)-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic	C2	2 bước từ CAS 100243-39-8
IC3	Este (S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic	C3	2 bước từ CAS 100243-39-8
IC4	Este (R)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic	C4	2 bước từ CAS 2799-21-5

Chất trung gian IC1: Este (R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic

a) ((R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

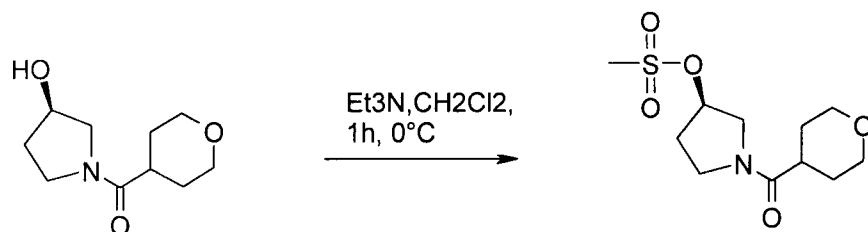


Bổ sung oxalyl clorua (0,20ml, 3,84mmol) vào dung dịch chứa axit tetrahydro-pyran-4-carboxylic (số đăng ký CAS 5337-03-1) và DMF (0,012ml, 0,15mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 3°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm (170mbar) ở 40°C (bể nước) để thu được chất trung gian axyl dưới dạng dầu không màu. Hòa tan chất trung gian trong DCM (2ml) và bổ sung vào dung dịch chứa (R)-pyrrolidin-3-ol hydroclorua (số đăng ký CAS 104706-47-0) (190mg, 1,54mmol) trong DCM (3ml), làm nguội xuống 3°C, khuấy huyền phù màu trắng được tạo thành ở 3°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng; bổ sung EtOAc vào cặn thu được, cặn này được lọc ra và rửa bằng EtOAc. Cô và tinh chế dịch lọc bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/DCM: MeOH (9:1), 100:0 đến 60:40 trong 11 phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (250mg, hiệu suất 82%).

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,43 - 4,65 (m, 1H), 3,95-4,16 (m, 2H), 3,30-3,82 (m, 6H), 2,45-2,75 (m, 1H), 1,83-2,30 (m, 4H), 1,54-1,78 (m, 3H).

b) Este (R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic



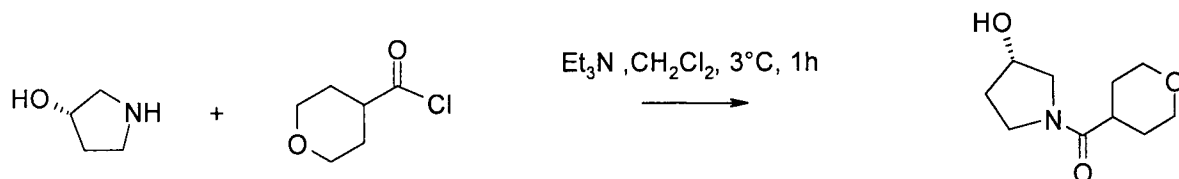
Trong môi trường khí argon, bổ sung metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (3,52ml, 45,2mmol) vào dung dịch chứa ((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (6g, 22,6mmol) và Et₃N (6,30ml, 45,2mmol) trong DCM (100ml) ở -10°C. Khuấy dung dịch ở 0°C trong 1 giờ, pha loãng bằng H₂O và DCM, rửa lớp hữu cơ hai lần bằng H₂O và nước muối và làm khô bằng MgSO₄. Cô và nghiền dầu thu được bằng dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (5,3g, 84%).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,22-5,44 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 1H), 3,56-3,83 (m, 3H), 3,36-3,53 (m, 2H), 3,08 (d, 3H), 2,07-2,75 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,51-1,75 (m, 3H).

Chất trung gian IC2: Este (S)-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic

a) ((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

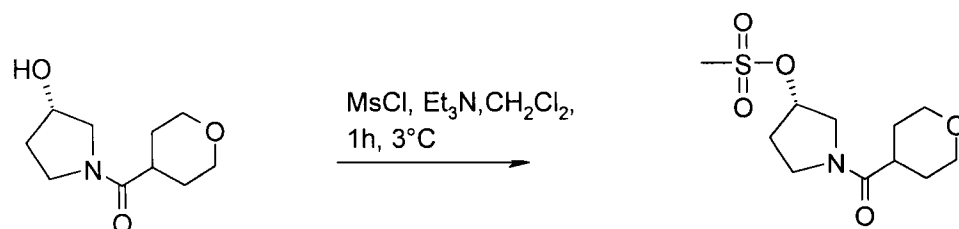


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa tetrahydro-pyran-4-carbonyl clorua (số đăng ký CAS 40191-32-0) (316mg, 2,02mmol) trong DCM (2ml) ($0^\circ\text{C} < T < 10^\circ\text{C}$) vào dung dịch chứa (S)-pyrrolidin-3-ol (số đăng ký CAS 100243-39-8) (250mg, 2,02mmol) và Et_3N (0,62ml, 4,45mmol) trong DCM (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 3°C trong 1 giờ. Cô các chất dễ bay hơi và bổ sung EtOAc vào cạn, chất rắn còn lại được lọc ra và rửa bằng EtOAc, cô dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (390mg, hiệu suất 97%).

ESIMS: 200 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,55 (d, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,36-3,80 (m, 6H), 2,48-2,74 (m, 1H), 1,52-2,20 (m, 7H).

b) Este (S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl metansulfonat



Trong môi trường khí argon, bổ sung metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (0,23ml, 2,94mmol) vào dung dịch chứa ((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (0,39g, 1,96mmol) và Et_3N (0,55ml, 3,91mmol) trong DCM (10ml) ở -10°C . Khuấy dung dịch ở 3°C trong 1 giờ, pha loãng bằng H_2O

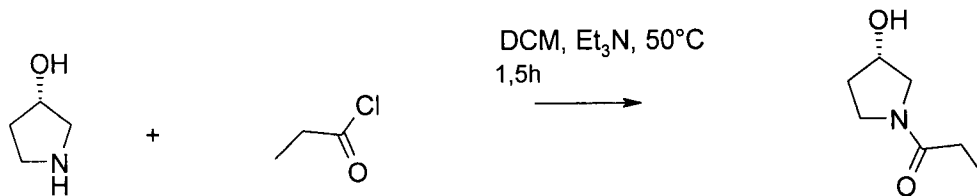
và DCM, rửa lớp hữu cơ hai lần bằng H₂O và nước muối, sau đó làm khô bằng MgSO₄. Cô và nghiền dầu thu được bằng diethyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45g, hiệu suất 83%).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,25-5,44 (m, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,56-3,83 (m, 3H), 3,37-3,54 (m, 2H), 3,08 (d, 3H), 2,09-2,78 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,51-1,76 (m, 2H)

Chất trung gian IC3: Este (S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yl metansulfonat

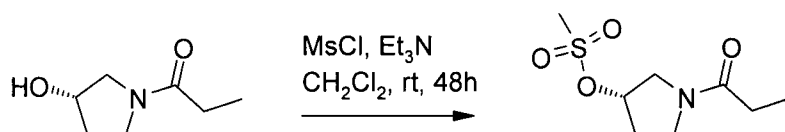
a) 1-((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on



Bổ sung từng giọt propionyl clorua (số đăng ký CAS 79-03-8) (4,78ml, 54,8mmol) trong khoảng thời gian 15 phút vào dung dịch chứa (S)-pyrrolidin-3-ol (số đăng ký CAS 100243-39-8) (4,8g, 55,9mmol) và Et₃N (8,74ml, 63,1mmol) ở 5°C, để ấm dung dịch đến nhiệt độ trong phòng khuấy trong 1 giờ. Bổ sung H₂O (10ml) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml) vào dung dịch này, rửa pha hữu cơ bằng nước muối (10ml) và dung dịch HCl 0,25M (20ml). Cô các lớp nước gom lại và chiết bằng EtOAc (2x 100ml), làm khô các pha hữu cơ gom lại bằng MgSO₄ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (4,80g, hiệu suất 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,54 (d, 1H), 3,31-3,73 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 1,82-2,46 (m, 5H), 1,17 (t, 3H)

b) Este (S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yl của axit metansulfonic



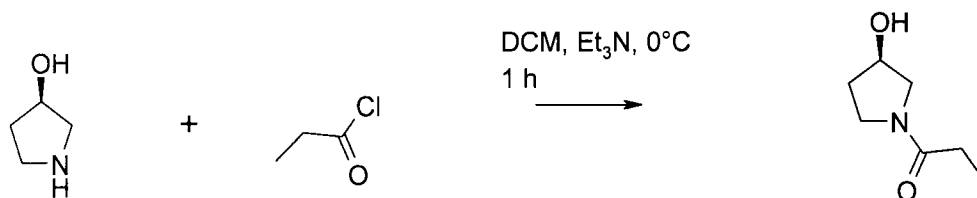
Trong môi trường khí argon, bổ sung metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (1,36ml, 17,46mmol) trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa 1-((S)-3-

hydroxy-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on (2,5g, 17,4mmol) và Et₃N (2,43ml, 17,4mmol) trong DCM (50ml) ở 5°C. Để ẩm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ, sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (1,36ml, 17,46mmol) và Et₃N (2,43ml, 17,4mmol) vào hỗn hợp phản ứng, khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DCM và H₂O vào dung dịch và tách pha hữu cơ qua hộp tách pha, cô và thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (EtOAc/MeOH 100:0 đến 95:5 trong 40 phút) dưới dạng dầu không màu (2,7g, hiệu suất 66%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,19-5,42 (m, 1H), 3,48-3,99 (m, 4H), 3,06 (d, 3H), 2,04-2,54 (m, 4H), 1,16 (t, 3H).

Chất trung gian IC4: Este (R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yl của axit metansulfonic

a) 1-((R)-3-Hydroxy-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on

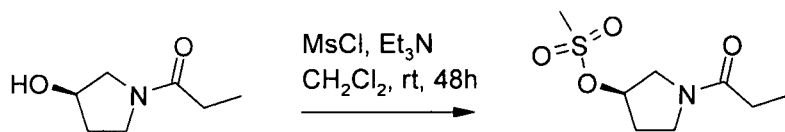


Bổ sung propionyl clorua (số đăng ký CAS 79-03-8) (7,06ml, 81mmol) (0°C < T < 10°C) trong thời gian 15 phút vào huyền phù chứa (R)-pyrrolidin-3-ol (số đăng ký CAS 2799-21-5) (10g, 81mmol) và Et₃N (23,6ml, 170mmol) trong DCM (150ml) đã được làm lạnh trước ở -10°C. Khuấy huyền phù màu trắng nhạt ở 0°C trong 2 giờ, bổ sung MeOH (9,82ml, 243mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô và pha loãng cạn thu được bằng Et₂O (200ml) thu được, sau khi lọc và cô dịch lọc, hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (11,2g, 95%).

ESIMS: 144 [(M+H)⁺].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,81-5,04 (m, 1H), 4,15-4,38 (m, 1H), 3,35-3,59 (m, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 2,11-2,33 (m, 2H), 1,65-2,00 (m, 2H), 0,98 (td, 3H).

b) Este (R)-1-propionyl-pyrolidin-3-yl của axit metansulfonic



Trong môi trường khí argon, bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (0,16ml, 2,09mmol) trong thời gian 5 phút vào dung dịch chứa 1-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on (300mg, 2,09mmol) và Et₃N (0,29ml, 2,09mmol) trong DCM (10ml) ở 5°C, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó bổ sung metansulfonyl clorua (số đăng ký CAS 124-63-0) (0,16ml, 2,09mmol) và Et₃N (0,29ml, 2,09mmol) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung DCM và H₂O vào dung dịch và tách pha hữu cơ qua hộp tách pha và cô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi sắc ký nhanh trên silicagel (EtOAc/MeOH 100:0 đến 95:5 trong 25 phút) dưới dạng dầu không màu (420mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,21-5,44 (m, 1H). 3,49-4,03 (m, 4H), 2,98-3,12 (m, 3H), 1,97-2,54 (m, 4H), 1,18 (t, 3H).

ID) Dẫn xuất DBO hoặc chất tương tự

Chất trung gian	ID) cấu trúc dẫn xuất DBO hoặc chất tương tự	Tên hợp chất	Ghi chú trong quá trình tổng hợp
ID1		3,3-Dideutero-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ol	2 bước từ CAS 53412-38-7, xem Ví dụ Q bước a), b)

Đánh giá sinh học

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá theo phương pháp *in vitro* và *in vivo*.

Thử nghiệm sinh học

1. Xác định mức độ ức chế đồng dạng enzym PI3K alpha và PI3K delta

1.1 Thử nghiệm hoạt tính lipit kinaza

Hiệu lực của các hợp chất theo các ví dụ 1 đến 117 khi làm chất ức chế PI3 kinaza có thể được chứng minh như sau:

Phản ứng kinaza được thực hiện với thể tích cuối cùng là 50µl/lỗ của nửa vùng COSTAR, đĩa 96 lỗ. Nồng độ cuối cùng của ATP và phosphatidyl inositol trong thử nghiệm lần lượt là 5µM và 6µg/ml. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung PI3 kinaza, ví dụ, PI3 kinaza δ.

p11δ. Các thành phần của thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ như sau:

- 10µl hợp chất thử nghiệm trong DMSO 5% cho mỗi lỗ trong các cột 2-1.
- Tổng hoạt tính được xác định bằng cách bổ sung 10µl DMSO 5% thể tích/thể tích trong 4 lỗ thứ nhất của cột 1 và 4 lỗ cuối cùng của cột 12.
- Nền được xác định bằng cách bổ sung 10µM hợp chất đối chứng vào 4 lỗ cuối cùng của cột 1 và 4 lỗ đầu tiên của cột 12.
- 2ml ‘hỗn hợp thử nghiệm’ được chuẩn bị cho mỗi đĩa:

1,912ml dung dịch đệm thử nghiệm HEPES

8,33µl dung dịch gốc ATP 3mM cho nồng độ cuối cùng là 5µM/lỗ

1µl [³³P]ATP vào ngày hoạt tính cho 0,05µCi mỗi lỗ

30µl dung dịch gốc PI 1mg/ml cho nồng độ cuối cùng là 6µg/mL mỗi lỗ

5µl dung dịch gốc MgCl₂ 1M cho nồng độ cuối cùng là 1mM/lỗ

- 20µl hỗn hợp thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ.

- 2ml ‘hỗn hợp enzym’ được chuẩn bị cho mỗi đĩa (x^* μ l PI3 kinaza p110 β trong 2ml dung dịch đệm kinaza). ‘Hỗn hợp enzym’ được giữ trên đá trong suốt quá trình bổ sung vào các đĩa thử nghiệm.
- 20 μ l ‘hỗn hợp enzym’ được bổ sung vào mỗi lỗ để bắt đầu phản ứng.
- Sau đó đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút.
- Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 50 μ l huyền phù chứa hạt WGA-SPA (hạt thử nghiệm Scintillation Proximity Assay được phủ agglutinin mầm lúa mỳ) mỗi lỗ.
- Đĩa thử nghiệm được bịt kín bằng cách sử dụng TopSeal-S (chất bịt kín bằng nhiệt dùng cho các vi đĩa polystyren, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Germany) và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 60 phút.
- Sau đó đĩa thử nghiệm được ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 2 phút bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm có bộ phẳng Jouan (Jouan Inc., Nantes, France).
- Đĩa thử nghiệm được đếm bằng cách sử dụng thiết bị Packard TopCount, mỗi lỗ được đếm trong 20 giây.

* Thể tích enzym tùy thuộc vào hoạt tính enzym của mẻ sử dụng.

Trong thử nghiệm được ưu tiên hơn, phản ứng kinaza được thực hiện với thể tích cuối cùng là 10 μ l mỗi lỗ của của đĩa màu đen có 384 lỗ CORNING không liên kết thể tích nhỏ (Cat. No. #3676). Nồng độ cuối cùng của ATP và phosphatidyl inositol (PI) trong thử nghiệm lần lượt là 1 μ M và 10 μ g/mL. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP.

Các thành phần của thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ như sau:

50nl hợp chất thử nghiệm duy nhất trong dung dịch DMSO 90% mỗi lỗ, trong các cột 1-20, 8 nồng độ (bước pha loãng theo chuỗi 1/3 và 1/3,33).

- Đối chứng thấp: 50nl DMSO 90% trong một nửa số lỗ của các cột 23-24 (nồng độ cuối cùng là 0,45%).

- Đối chứng cao: 50nl hợp chất tham khảo (ví dụ, hợp chất theo ví dụ 7 trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/122806) trong một nửa số lỗ còn lại của các cột 23-24 (nồng độ cuối cùng là 2,5 μ M).
- Chuẩn: 50nl hợp chất tham khảo như vừa nêu được pha loãng làm các hợp chất thử nghiệm trong các cột 21-22.
- 20ml ‘dung dịch đệm’ được chuẩn bị cho mỗi thử nghiệm:

200 μ l TRIS HCl 1M độ pH bằng 7,5 (nồng độ cuối cùng 10mM)

60 μ l MgCl₂ 1M (nồng độ cuối cùng 3mM)

500 μ l NaCl 2M (nồng độ cuối cùng 50mM)

100 μ l CHAPS 10% (nồng độ cuối cùng 0,05%)

200 μ l DTT 100mM (nồng độ cuối cùng 1mM)

18,94ml nước siêu tinh khiết

- 10ml ‘PI’ được chuẩn bị cho mỗi thử nghiệm:

200 μ l l-alpha-Phosphatidylinositol 1mg/mL (Liver Bovin, Avanti Polar Lipids Cat. No. 840042C MW=909,12) được chuẩn bị trong OctylGlucosit 3% (nồng độ cuối cùng 10 μ g/mL)

9,8ml ‘dung dịch đệm’

- 10ml ‘ATP’ được chuẩn bị cho mỗi thử nghiệm :

6,7 μ l dung dịch gốc ATP 3mM cho nồng độ cuối cùng là 1 μ M mỗi lỗ

10ml ‘dung dịch đệm’

- 2,5ml mỗi cấu trúc PI3K trong ‘PI’ được chuẩn bị cho mỗi thử nghiệm với nồng độ cuối cùng như sau:

10nM PI3K alfa EMV B1075

25nM beta EMV BV949

10nM delta EMV BV1060

150nM gamma EMV BV950

- 5 μ l ‘PI/PI3K’ được bổ sung vào mỗi lỗ.
- 5 μ l ‘ATP’ được bổ sung vào mỗi lỗ để bắt đầu phản ứng.
- Sau đó các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút (alfa, beta, delta) hoặc 120 phút (gama).
- Phản ứng được chấm dứt bằng cách bổ sung 10 μ l Kinas-Glo (Promega Cat. No. #6714).
- Các đĩa thử nghiệm được đọc sau 10 phút bằng máy đọc Synergy 2 (BioTek, Vermont USA) với thời gian tích hợp là 100 mili giây và độ nhạy được đặt ở 191.
- Đầu ra: Đối chứng cao là khoảng 60.000 lần đếm và đối chứng thấp là 30.000 hoặc thấp hơn
- Thử nghiệm huỳnh quang này cho tỷ lệ Z’ hữu dụng nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,7.

Trị số Z’ là số đo chung của độ chắc chắn của thử nghiệm. Trị số Z’ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,0 được xem là thử nghiệm tuyệt vời.

Đối với thử nghiệm này, các cấu trúc PI3K được nêu được chuẩn bị như sau:

1.2 Tạo các cấu trúc gen

Hai cấu trúc khác nhau, BV 1052 và BV 1075, được sử dụng để tạo ra các protein PI3 Kinaza α để sàng lọc hợp chất.

PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-tác nhân liên kết Gly-p110a(D20aa)-đuôi His đầu cùng C

Sản phẩm của phản ứng chuỗi polymeraza (Polymerase Chain Reaction: PCR) cho vùng inter-SH2 (iSH2) của cấu trúc dưới phân tử p85 và cho cấu trúc dưới phân tử p110-a (với sự loại bỏ 20 axit amin đầu tiên) được tạo ra và dung hợp bằng phản ứng PCR chồng lớp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất bằng cách ban đầu sử dụng các đoạn mồi

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Sau đó trong phản ứng PCR thứ hai, các điểm tái tổ hợp AttB1 Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) và các trình tự liên kết được bổ sung vào lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn iSH2 p85, sử dụng các đoạn mồi gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) và gwG152-p04 (5'-TACCATAATTCCACCACCACCGGAAATTCCCCCTGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 4).

Đoạn p110-a cũng được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất, ban đầu sử dụng các đoạn mồi gwG152-p01 (5'-CTAGTGGAATGTTTACTACCAAATGG-3') (SEQ ID NO: 5) và gwG152-p02 (5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT -3') (SEQ ID NO: 6).

Trong phản ứng PCR tiếp theo, trình tự liên kết và đuôi Histidin được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p110-a, sử dụng các đoạn mồi gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) và gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-a được tạo ra trong phản ứng PCR thứ ba bằng cách chồng lợp các tác nhân liên kết ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn p110-a, sử dụng đoạn mồi gwG130-p03 nêu trên và đoạn mồi chứa đuôi Histidin chồng lợp và trình tự tái tổ hợp AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGA TGGTGAT-GTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

Sản phẩm cuối cùng này được tái tổ hợp trong phản ứng OR (Invitrogen) vào vectơ cho pDONR201 để tạo ra dòng nhập ORF318. Dòng này được xác nhận bằng cách giải trình tự và được sử dụng trong phản ứng LR Gateway để đưa đoạn xen vào

vector pBlueBac4.5 đã được thích nghi Gateway (Invitrogen) để tạo ra vector biểu hiện baculovirus LR410.

PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-tác nhân liên kết 12 XGly-p110a(D20aa)- đuôi His đầu cùng C

Cấu trúc đối với Baculovirus BV-1075 được tạo ra bằng cách nối ba phần bao gồm đoạn p85 và đoạn p110-a được tách dòng vào vector pBlueBac4.5. Đoạn p85 thu được từ plasmid p1661-2 được phân cắt bằng Nhe/Spe. Đoạn p110-a thu được từ LR410 (xem trên đây) như là đoạn SpeI/HindIII. Vector tách dòng pBlueBac4.5 (Invitrogen) được phân cắt bằng Nhe/HindIII. Kết quả thu được là cấu trúc PED 153.8.

Thành phần p85 (iSH2) được tạo ra bằng phản ứng PCR sử dụng ORF 318 (mô tả trên đây) làm khuôn mẫu và một đoạn mỗi xuôi

KAC1028 (5'- GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATA

TACC) (SEQ ID NO: 10) và hai đoạn mỗi ngược,

KAC1029 (5'- GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATAC

GTTTGTC) (SEQ ID NO: 11) và

KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACC

TCCGCC) (SEQ ID NO: 12).

Hai đoạn mỗi ngược chồng lợp và kết hợp tác nhân liên kết 12x Gly và trình tự đầu N của gen p110a vào vị trí SpeI. Tác nhân liên kết 12x Gly thay thế tác nhân liên kết trong cấu trúc BV1052. Đoạn PCR được tách dòng vào pCR2.1 TOPO (Invitrogen). Trong số các dòng thu được, p1661-2 được xác định là chính xác. Plasmid này được phân cắt bằng Nhe và SpeI và đoạn thu được được phân lập bằng gel và tinh chế để phụ tách dòng.

Đoạn tách dòng p110-a được tạo ra bằng cách phân cắt bằng enzym dòng LR410 (xem trên đây) với Spe I và HindIII. Vị trí SpeI là trong vùng mã hóa của gen p110a. Đoạn thu được được phân lập bằng gel và được tinh chế để tách dòng phụ.

Vector tách dòng, pBlueBac4.5 (Invitrogen) được tạo ra bằng cách phân cắt bằng enzym với Nhe và HindIII. Vector được cắt này được tinh chế bằng cột Qiagen

(Quiagen N.V, Venlo, Netherlands) và sau đó được loại nhóm phosphoryl bằng phosphatase kiềm của ruột bê (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Sau khi hoàn thành phản ứng CIP, vectơ được cắt này được tinh chế lại bằng cột để tạo ra vectơ cuối cùng. Việc nối 3 phần được thực hiện bằng cách sử dụng ligaza Roche Rapid và hướng dẫn của nhà cung cấp.

PI3K β BV-949 p85(iSH2)-tác nhân liên kết Gly-p110b(chiều dài đầy đủ)-đuôi His đầu cùng C

Các sản phẩm PCR đối với liên vùng SH2 (iSH2) của cấu trúc dưới phân tử p85 và đối với cấu trúc dưới phân tử p110-b có chiều dài đầy đủ được tạo ra và được dung hợp bằng phản ứng PCR chồng lợp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn mồi

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Sau đó, trong phản ứng PCR thứ hai, các điểm AttB1 tái tổ hợp Gateway (Invitrogen) và các trình tự liên kết được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p85 iSH2, sử dụng các đoạn mồi

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3) và

gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAAT-GCTGTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).

Đoạn p110-b cũng được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn mồi

gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3') (SEQ ID NO: 4) mà chứa các trình tự liên kết và đầu 5' của p110-b và

gwG130-p06

(5'-

AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-

CCGAACTGTGTG -3') (SEQ ID NO: 14) mà chứa các trình tự của đầu 3' của p110-b được dung hợp với đuôi Histidin.

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-b được tạo ra bằng phản ứng PCR chồng lợp giữa các tác nhân liên kết ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn p110-b, sử dụng đoạn môi gwG130-p03 nêu trên và đoạn môi chứa đuôi Histidin chồng lợp và trình tự tái tổ hợp AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).

Sản phẩm cuối cùng được tái tổ hợp trong phản ứng OR Gateway (Invitrogen) vào vectơ cho pDONR201 để tạo ra dòng nhập ORF253. Dòng này được xác nhận bằng cách giải trình tự và được sử dụng trong phản ứng LR Gateway để đưa đoạn xen vào vectơ pBlueBac4.5 được thích nghi Gateway (Invitrogen) để tạo ra vectơ biểu hiện baculovirus LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-tác nhân liên kết Gly-p110d(chiều dài đầy đủ)- đuôi His đầu cùng C

Các sản phẩm PCR đối với liên vùng SH2 (iSH2) của cấu trúc dưới phân tử p85 và đối với cấu trúc dưới phân tử p110-d có chiều dài đầy đủ được tạo ra và dung hợp bằng phản ứng PCR chồng lợp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn môi

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2).

Sau đó, trong phản ứng PCR thứ hai, các vị trí AttB1 tái tổ hợp Gateway (Invitrogen) và các trình tự liên kết được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p85 iSH2, sử dụng các đoạn môi

gwG130-p03 (5'-
GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-
ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) và

gwG154-p04 (5'-
TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC -3')
(SEQ ID NO: 16).

Đoạn p110-a còn được tạo ra từ chuỗi cADN thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn môi gwG154-p01 (5'- ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT -3') (SEQ ID NO: 17) và gwG154-p02 (5'- CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT -3') (SEQ ID NO: 18).

Trong phản ứng PCR tiếp theo, các trình tự liên kết và đuôi Histidin được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p110-d, sử dụng các đoạn môi

gw154-p03 (5'-
ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCCTGGGGTGGAC-
TGCCCCATGGA -3') (SEQ ID NO: 19) và gwG154-p06 (5'-
AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-
CCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT -3') (SEQ ID NO: 20).

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-d được tạo ra trong phản ứng PCR thứ ba bằng các tác nhân liên kết chồng lợp ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn p110-d, sử dụng đoạn môi gwG130-p03 nêu trên và đoạn môi chứa đuôi Histidin chồng lợp và các trình tự tái tổ hợp AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

Sản phẩm cuối cùng này được tái tổ hợp trong phản ứng OR Gateway (Invitrogen) vào vector cho pDONR201 để tạo ra dòng nhập ORF319. Dòng này được xác nhận bằng cách giải trình tự và sử dụng trong phản ứng LR Gateway để đưa đoạn xen vào vector pBlueBac4.5 được thích nghi Gateway (Invitrogen) để tạo ra vector biểu hiện baculovirus LR415.

PI3K γ BV-950 p110g(D144aa)-đuôi His đầu cùng C

Cấu trúc này thu được từ Roger Williams lab, Phòng thí nghiệm sinh học phân tử MRC, Cambridge, UK (November, 2003). Mô tả cấu trúc này trong: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Tinh chế và biểu hiện protein

Phương pháp tạo ra protein và baculovirus tái tổ hợp cho các chất đồng dạng PI3K:

Các plasmid pBlu-Bac4.5 (đối với các chất đồng dạng a, b, và d) hoặc pVL1393 (đối với chất đồng dạng g) chứa các gen PI3 kinaza khác nhau được đồng chuyển nhiễm ADN bộ gen BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) bằng cách sử dụng các phương pháp được đề nghị bởi nhà cung cấp. Sau đó, baculovirus tái tổ hợp thu được từ việc chuyển nhiễm này được tinh chế vết tan trên các tế bào côn trùng Sf9 để thu được một vài dạng phân lập biểu hiện protein tái tổ hợp. Các dòng dương tính được chọn lọc bằng thử nghiệm western kháng thể kháng chất đồng dạng hoặc kháng HIS. Đối với các chất đồng dạng PI3K alpha và delta, việc tinh chế vết tan thứ hai được thực hiện trên dung dịch gốc virus dòng thứ nhất chứa PI3K. Việc khuếch đại tất cả các dạng phân lập baculovirus được thực hiện ở mức độ bội nhiễm (multiplicity of infection: moi) thấp để tạo ra dung dịch gốc cấy chuyển thấp, độ chuẩn cao để tổng hợp protein. Các baculovirus được ký hiệu BV1052 (α) và BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) và BV950 (γ).

Việc tổng hợp protein bao gồm việc gây nhiễm (cấy chuyển lần 3 hoặc thấp hơn) tế bào Tn5 (*Trichoplusia ni*) được tạo huyền phù hoặc tế bào TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) trong môi trường không chứa protein ở độ moi nằm trong khoảng từ 2 đến 10 trong thời gian từ 39 đến 48 giờ trong bình thủy tinh Erlenmeyer dung tích 2l (110 vòng/phút) hoặc thiết bị phản ứng sinh học sóng (22-25 vòng/phút). Ban đầu, các bình phản ứng sinh học sóng có thể tích làm việc 10L được cấy ở mật độ 3×10^5 tế bào/mL ở mức bán dung tích (5L). Thiết bị phản ứng được lắc ở tốc độ 15 vòng/phút trong suốt pha phát triển tế bào trong 72 giờ, được bổ sung oxy 5% được trộn với không khí (0,2l/phút). Ngay trước khi gây nhiễm, môi trường nuôi cấy trong thiết bị phản ứng sóng được phân tích mật độ, khả năng sống sót và được pha loãng đến mức độ khoảng $1,5 \times 10^6$ tế bào/mL. 100-500ml virus cấy chuyển thấp, độ chuẩn

cao được bổ sung sau 2 đến 4 giờ nuôi cấy bổ sung. Nồng độ oxy được gia tăng đến mức 35% trong khoảng thời gian gây nhiễm 39 đến 48 giờ và tốc độ lắc tăng lên 25 vòng/phút. Trong quá trình gây nhiễm, các tế bào được giám sát bằng quy trình sinh học sử dụng thiết bị phân tích khả năng sống sót Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) đối với khả năng sống sót, đường kính và mật độ. Các giá trị đọc được của các thông số và các chất chuyển hóa khác nhau (pH, mức độ bão hòa O₂, glucoza, v.v.) bằng máy phân tích sinh học Nova (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) được lấy mỗi 12 đến 18 giờ cho đến khi thu hoạch. Các tế bào trong thiết bị phản ứng sinh học sóng được thu gom trong vòng 40 giờ sau khi gây nhiễm. Các tế bào được thu gom bằng cách ly tâm (4°C ở tốc độ 1500 vòng/phút), và sau đó được duy trì trên đá trong suốt quá trình gom các kết viên để dung giải và tinh chế. Các viên gộp lại được trộn với lượng nhỏ môi trường Grace lạnh, không được bổ sung (không có các chất ức chế proteaza).

Quy trình tinh chế PI3K alpha cho HTS (BV1052)

PI3K alpha được tinh chế theo ba bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại cố định trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcar, thuộc General Electric Company, Fairfield, CT, USA), việc lọc gel sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), và cuối cùng là bước trao đổi cation trên cột SP-XL (GE Healthcare). Tất cả các dung dịch đệm được làm lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện lạnh trên đá. Việc phân đoạn cột được thực hiện nhanh chóng ở nhiệt độ trong phòng.

Các tế bào côn trùng đông lạnh điển hình được dung giải trong dung dịch đệm dung giải ưu trương và được cho vào cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng dung dịch đệm dung giải với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, sau đó là dung dịch đệm rửa chứa imidazol 45mM với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, và sau đó protein đích được rửa giải bằng dung dịch đệm chứa imidazol 250mM. Các phân đoạn được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gộp lại và cho vào cột GFC điều chế. Các phân đoạn từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom từ cột GFC được pha loãng vào dung dịch đệm muối thấp và cho vào cột SP-XL điều chế. Cột được rửa bằng dung dịch đệm muối thấp cho đến khi

đạt được độ hấp thụ cơ sở A280 ổn định, và được rửa giải bằng cách sử dụng gradien 20 lần thể tích cột từ NaCl 0mM đến NaCl 500mM. Lần nữa, các phân đoạn từ cột SP-XL được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom lại cuối cùng này được thẩm tách vào dung dịch đệm bảo quản chứa 50% glycerol và được bảo quản ở -20°C. Phần gom cuối cùng được thử nghiệm hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinositideol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K beta đối với HTS (BV949)

PI3K beta được tinh chế theo hai bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại cố định (immobilized metal affinity chromatography: IMAC) trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare) và sắc ký lọc gel (GFC) sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Tất cả các dung dịch đệm được làm lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện lạnh trên đá. Việc phân đoạn cột được thực hiện nhanh chóng ở nhiệt độ trong phòng.

Các tế bào côn trùng đông lạnh điển hình được dung giải trong dung dịch đệm dung giải ưu trương và cho vào cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng dung dịch đệm dung giải với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, sau đó bằng dung dịch đệm rửa chứa imidazol 45mM với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, và sau đó protein đích được rửa giải bằng dung dịch đệm chứa imidazol 250mM. Các phân đoạn được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại và cho vào cột GFC điều chế. Các phân đoạn từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom cuối cùng được thẩm tách vào dung dịch đệm bảo quản chứa 50% glycerol và được bảo quản ở -20°C. Phần gom cuối cùng được thử nghiệm hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinosititol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K gama đối với HTS (BV950)

PI3K gama được tinh chế theo hai bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại cố định (IMAC) trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare) và lọc gel (GFC) sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Tất cả các dung dịch đệm được làm lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện lạnh trên đá. Việc phân đoạn cột được thực hiện nhanh chóng ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào côn trùng đông lạnh điển hình được dung giải trong dung dịch đệm dung giải ưu trương và cho vào cột IMAC điều chế.

Nhựa được rửa bằng dung dịch đệm dung giải với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, sau đó bằng dung dịch đệm rửa chứa imidazol 45mM với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, và sau đó protein đích được rửa giải bằng dung dịch đệm chứa imidazol 250mM. Các phân đoạn được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại và cho vào cột GFC điều chế. Các phân đoạn từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom cuối cùng được thẩm tách vào dung dịch đệm bảo quản chứa glyxerol 50% và được bảo quản ở -20°C. Phần gom cuối cùng được thử nghiệm hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinositol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K delta đối với HTS (BV1060)

PI3K delta được tinh chế theo ba bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại cố định trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare), sắc ký lọc gel sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), và cuối cùng là bước trao đổi anion trên cột Q-HP (GE Healthcare). Tất cả các dung dịch đệm được làm lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện lạnh trên đá. Việc phân đoạn cột được thực hiện nhanh chóng ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào côn trùng đông lạnh điển hình được dung giải trong dung dịch đệm dung giải ưu trương và cho vào cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng dung dịch đệm dung giải với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, sau đó bằng dung dịch đệm rửa chứa imidazol 45mM với lượng 3 đến 5 lần thể tích cột, và sau đó protein đích được rửa giải bằng dung dịch đệm chứa imidazol 250mM. Các phân đoạn được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại và cho vào cột GFC điều chế. Các phân đoạn từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom từ cột GFC được pha loãng vào dung dịch đệm muối thấp và cho vào cột Q-HP điều chế. Cột này được rửa bằng dung dịch đệm muối thấp cho đến khi đạt được độ hấp thụ cơ sở A280 ổn định, và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 20 lần thể tích cột từ NaCl 0mM đến NaCl 500mM. Lần nữa, các phân đoạn từ cột Q-HP được phân tích bằng gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie, và các phân đoạn chứa protein đích được gom lại. Phần gom cuối cùng được thẩm tách vào dung dịch đệm bảo quản chứa glyxerol 50% và được bảo quản ở -20°C. Phần gom cuối cùng được thử nghiệm hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinositol kinaza.

IC_{50} được xác định bằng cách khớp đường cong bốn thông số mà đi kèm với "việc khớp excel". Phương trình logistic bốn thông số được sử dụng để tính trị số IC_{50} (IDBS XLfit) của phần trăm ức chế của mỗi hợp chất ở 8 nồng độ (thường là 10, 3, 0, 1, 0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 và 0,003 μ M). Theo cách khác, trị số IC_{50} được tính bằng cách sử dụng mô hình idbsXLfit 204, đây là mô hình logistic 4 thông số.

Theo cách khác nữa, đối với thử nghiệm làm suy kiệt ATP, các hợp chất có công thức I được thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được trực tiếp phân bố vào đĩa có 384 lỗ màu trắng ở mức 0,5 μ l/lỗ. Để bắt đầu phản ứng, 10 μ l PI3 kinaza 10nM và 1-alpha-phosphatidylinositol (PI) 5 μ g/mL được bổ sung vào mỗi lỗ sau đó là 10 μ l ATP 2 μ M. Phản ứng được thực hiện cho đến khi khoảng 50% ATP được làm suy kiệt, và sau đó được chấm dứt bằng cách bổ sung 20 μ l dung dịch Kinaza-Glo (Promega Corp., Madison, WI, USA). Phản ứng được chấm dứt này được ủ trong 5 phút và sau đó ATP còn lại được phát hiện bằng cách đo huỳnh quang. Sau đó trị số IC_{50} được xác định.

Theo một phương án của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta hệ enzym là từ 1nM đến 500nM.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta hệ enzym là từ 1nM đến 100nM.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta hệ enzym là từ 0,5nM đến 10nM.

Theo một phương án của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta tế bào là từ 1nM đến 1000nM.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta tế bào là từ 1nM đến 500nM.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta trong đó chất ức chế này có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với một hoặc nhiều chất đồng dạng khác, và mức độ chọn lọc này ít nhất là 10 lần.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta trong đó chất ức chế này có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với một hoặc nhiều chất đồng dạng khác, và mức độ chọn lọc này ít nhất là 20 lần.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta trong đó chất ức chế này có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với các gen bản sao PI3K α và β khác, và mức độ chọn lọc này ít nhất là 10 lần.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, trong đó chất ức chế này có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với các gen bản sao PI3K α và β khác, và mức độ chọn lọc này ít nhất là 20 lần.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta tế bào là từ 1nM đến 500nM và trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, trong đó chất ức chế này có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với các gen bản sao PI3K α và β khác, trong đó mức độ chọn lọc này ít nhất là 10 lần.

Theo phương án khác của sáng chế, chất ức chế PI3K, trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có khoảng hoạt tính, được biểu thị dưới dạng IC_{50} , trong thử nghiệm PI3K delta tế bào là từ 1nM đến 500nM và trong đó chất ức chế này có tác dụng ức chế đối với chất đồng dạng PI3K delta, có tính chọn lọc đối với chất đồng dạng PI3K delta so với các gen bản sao PI3K α và β khác, và mức độ chọn lọc này ít nhất là 20 lần.

2. Thử nghiệm tế bào

2.1 Phosphoryl hóa Akt 1/2 (S473) qua trung gian phosphoinositide-3 kinaza (PI3K) ở các tế bào Rat-1

Các tế bào Rat-1 biểu hiện quá mức một cách ổn định dạng được myristoyl hóa của cấu trúc dưới phân tử xúc tác phosphoinositide-3 kinaza (PI3K) alpha, beta hoặc delta của người được cấy vào đĩa 384 lỗ với mật độ 7500 (PI3K alpha), 6200 (PI3K beta), hoặc 4000 (PI3K delta) tế bào trong 30ul môi trường phát triển đầy đủ (môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco (nồng độ glucoza cao trong DMEM) được bổ sung 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bò, 1% (thể tích/thể tích) MEM không có axit amin thiết yếu, 10mM HEPES, 2mM L-glutamin, 10µg/mL puromyxin và 1% (thể tích/thể tích) Penixilin/Streptomycin) và được ủ trong điều kiện 37°C/5%CO₂/độ ẩm 95% trong 24 giờ. Các hợp chất được pha loãng trong các đĩa hợp chất 384 lỗ để thu được dãy pha loãng 8 điểm cho 40 hợp chất thử nghiệm trong 90% DMSO, cũng như 4 hợp chất tham khảo cộng với 16 đối chứng cao và 16 đối chứng thấp (ức chế). Các đĩa trước khi pha loãng được chuẩn bị bằng cách phân phối bằng pipet 250nl dung dịch hợp chất vào các đĩa polypropylen 384 lỗ sử dụng bộ phân phối nanolit Hummingwell. Các hợp chất được pha loãng sơ bộ bằng cách bổ sung 49,75ul môi trường phát triển đầy đủ. Chuyển 10ul dung dịch hợp chất được pha loãng sơ bộ vào đĩa tế bào sử dụng bộ pipet 384 lỗ, thu được nồng độ DMSO cuối cùng là 0,11%. Các tế bào được ủ trong 1 giờ trong điều kiện 37°C/5%CO₂/độ ẩm 95%. Dịch nổi được loại bỏ, các tế bào được dung giải trong 20ul dung dịch đệm dung giải để phát hiện bằng AlphaScreen® *SureFire*®.

Để phát hiện p-AKT(Ser473), kit thử nghiệm *SureFire*® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, U.S.A) được sử dụng. Chuyển 5ul dịch dung giải tế bào vào đĩa Proxiplate thể tích thấp 384 lỗ để phát hiện bằng cách sử dụng bộ pipet 384 lỗ. Bổ sung chất phản ứng AlphaScreen® *SureFire*® theo quy trình của nhà sản xuất. Đầu tiên, 5ul dung dịch đệm phản ứng cộng với hỗn hợp đệm hoạt hóa chứa các hạt nhận AlphaScreen® được bổ sung, đĩa được bịt kín, và được ủ trên máy lắc đĩa trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, 2ul dung dịch đệm pha loãng chứa các hạt cho AlphaScreen® được bổ sung vào, và đĩa được ủ trên máy lắc đĩa như trên trong 2 giờ

nữa. Đĩa này được đọc trên máy đọc đĩa tương thích AlphaScreen®, sử dụng các thông số điều chỉnh AlphaScreen® chuẩn.

2.2 Xác định mức độ hoạt hóa tế bào B của chuột

PI3Kδ đã được xác nhận là điều biến chức năng tế bào B khi các tế bào được kích thích qua thụ thể tế bào B (B cell receptor: BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). Để đánh giá khả năng ức chế của hợp chất đối với sự hoạt hóa tế bào B, mức độ điều hòa tăng của các chỉ thị hoạt hóa CD86 và CD69 trên các tế bào B của chuột thu được từ kháng thể lá lách của chuột được đo sau khi kích thích bằng kháng IgM. CD69 là chỉ thị hoạt hóa được biết rất rõ đối với các tế bào B và T (Sancho et al. Trends Immunol. 26:136 (2005)). CD86 (còn gọi là B7-2) được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào thể hiện kháng nguyên, bao gồm các tế bào B. Các tế bào B nghỉ biểu hiện CD86 ở mức độ thấp, nhưng điều hòa tăng nó sau khi kích thích, ví dụ, BCR hoặc thụ thể IL-4. CD86 trên tế bào B tương tác với CD28 trên tế bào T. Sự tương tác này là cần thiết để hoạt hóa tế bào T một cách tối ưu và để tạo ra đáp ứng IgG1 tối ưu (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Lá lách của chuột Balb/c được thu gom, các tế bào lách được phân lập và được rửa hai lần bằng RPMI chứa 10% huyết thanh bào thai bò (foetal bovine serum: FBS), 10mM HEPES, 100 đơn vị/mL penixilin/streptomycin. RPMI được bổ sung theo cách này sau đó được gọi là môi trường. Các tế bào được điều chỉnh đến mật độ $2,5 \times 10^6$ tế bào/mL trong môi trường và 200μl huyền phù tế bào (5×10^6 tế bào) được bổ sung vào các lỗ thích hợp của các đĩa 96 lỗ.

Sau đó các tế bào này được kích thích bằng cách bổ sung 50μl mAb kháng-IgM trong môi trường (nồng độ cuối cùng là 30μg/mL). Sau khi ủ trong 24 giờ ở 37°C, các tế bào được nhuộm bằng hỗn hợp kháng thể sau: CD86-FITC kháng chuột, CD69-PerCP-Cy5.5 kháng chuột, CD19-PerCP kháng chuột để đánh giá tế bào B, và CD3-FITC kháng chuột, CD69-PE kháng chuột để đánh giá tế bào T (2μl mỗi kháng thể/lỗ). Sau một giờ ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong bóng tối, các tế bào được chuyển vào các đĩa 96 Deepwell. Các tế bào được rửa một lần bằng 1ml PBS chứa 2% FBS và sau khi tái tạo huyền phù trong 200μl, các mẫu được phân tích trên máy đếm tế bào theo dòng chảy FACS Calibur. Các tế bào lympho được cho qua cổng điện thế trong thử nghiệm

thẩm tách điểm FSC/SSC theo kích cỡ và tính chất hạt và được phân tích tiếp mức độ biểu hiện CD19, CD3 và các chỉ thị hoạt hóa (CD86, CD69). Số liệu được tính từ các phép thẩm tách điểm dưới dạng phần trăm số tế bào được nhuộm dương tính đối với các chỉ thị hoạt hóa trong quần thể CD19⁺ hoặc CD3⁺ sử dụng phần mềm BD CellQuest.

Để đánh giá khả năng ức chế của các hợp chất, đầu tiên các hợp chất được hòa tan và pha loãng trong DMSO sau đó pha loãng với tỷ lệ 1:50 trong môi trường. Các tế bào lách của chuột Balb/c được phân lập, tái tạo huyền phù và chuyển vào các đĩa 96 lỗ như nêu trên (200µl/lỗ). Các hợp chất được pha loãng hoặc dung môi được bổ sung vào các đĩa (25µl) và ủ ở 37°C trong 1 giờ. Sau đó, các môi trường nuôi cấy được kích thích bằng 25µl mAb kháng IgM/lỗ (nồng độ cuối cùng là 30µg/mL) trong 24 giờ ở 37°C và được nhuộm bằng CD86-FITC kháng chuột và CD19-PerCP kháng chuột (2µl mỗi kháng thể/lỗ). Biểu hiện CD86 trên các tế bào B dương tính với CD19 được định lượng bằng cách đếm tế bào theo dòng chảy như nêu trên.

2.3 Xác định sự hoạt hóa tế bào B của chuột

PI3Kδ đã được xác nhận là điều biến chức năng tế bào B khi các tế bào này được kích thích qua thụ thể tế bào B (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). Để đánh giá khả năng ức chế của các hợp chất đối với sự hoạt hóa tế bào B, mức độ điều hòa tăng của các chỉ thị hoạt hóa CD86 trên các tế bào B của chuột thu được từ toàn bộ máu được đo sau khi kích thích bằng IL-4 tái tổ hợp và kháng IgM. Phân tử CD86 (còn được biết như là B7-2) được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào trình diện kháng nguyên, bao gồm các tế bào B. Các tế bào B nghỉ biểu hiện CD86 ở mức độ thấp, nhưng điều hòa tăng nó sau khi kích thích bằng, ví dụ, BCR hoặc thụ thể IL-4. CD86 trên tế bào B tương tác với CD28 trên tế bào T. Sự tương tác này là cần thiết để hoạt hóa tế bào T một cách tối ưu và để tạo ra đáp ứng IgG1 tối ưu (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Thu gom máu chuột

Máu nguyên phần được thu gom từ động mạch chủ bụng của chuột Lewis đực trưởng thành (LEW/HanHsd) bằng cách sử dụng ống tiêm 10ml với kim tiêm dưới da

đã được phủ natri heparin. Máu được cho vào các ống Falcon 50ml và nồng độ chất chống đông được điều chỉnh đến mức 100U/ml.

Kích thích các tế bào B của chuột và xử lý bằng chất ức chế đặc hiệu

Để đánh giá tác dụng *in vitro* của các thuốc ức chế miễn dịch, máu được heparin hóa được pha loãng sơ bộ đến 50% bằng môi trường. Môi trường là DMEM nồng độ glucoza cao (Animed cat# 1-26F01-I) được dùng làm môi trường được bổ sung 100U/ml penixilin, 100mg/ml streptomycin, 2mM L-glutamin, 50mg/ml dextran 40 và 5% huyết thanh bào thai bò (FCS, Fetacclone I, Gibco #10270-106). Sau đó, 190µl máu đã được pha loãng sơ bộ được bổ sung 10µl hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng sơ bộ trong các đĩa vi chuẩn độ đáy hình chữ U 96 lỗ (Nunc) thu được dung dịch pha loãng theo dãy 3 lần với khoảng nồng độ từ 20 đến 0,0003µM. Các lỗ đối chứng được xử lý sơ bộ bằng DMSO để thu được nồng độ cuối cùng là 0,5% DMSO. Các môi trường nuôi cấy được điều chỉnh hai lần, trộn kỹ bằng cách lắc trên máy lắc đĩa (Heidolph Titramax 101; 30 giây, tốc độ 900), hút bằng pipet lên và xuống và lắc trên máy lắc đĩa thêm lần nữa. Các môi trường nuôi cấy được ủ ở 37°C, 5% CO₂ trong 1 giờ. Sau đó, 20µl IgM Ab đa dòng dê kháng chuột (Serotec, cat# 302001) và 10µl rIL-4 tái tổ hợp được pha loãng (Immunotools # 340085) được bổ sung vào để thu được các nồng độ cuối cùng lần lượt là 30µg/ml và 5ng/ml. Các đĩa được trộn bằng cách lắc trên máy lắc đĩa như trên và được ủ trong 24 giờ ở 37°C, 5% CO₂.

Xác định sự hoạt hóa tế bào B bằng cách đếm tế bào theo dòng chảy

Sau khi ủ, 15µl dung dịch EDTA 25mM được bổ sung vào mỗi lỗ và lắc trong 15 phút để tách các tế bào dính liền. Để phân tích các chỉ thị hoạt hóa bề mặt, sau đó các mẫu được nhuộm bằng CD45RA kháng chuột được đánh dấu PE-Cy5 (BD cat# 557015) để cho phép qua cổng điện thế các tế bào B trong phân tích FACS. Ngoài ra, các mẫu được nhuộm bằng CD86 kháng chuột được đánh dấu PE (BD cat# 551396). Tất cả các quy trình nhuộm được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trong bóng tối. Sau khi ủ, các mẫu được cho vào các đĩa vi chuẩn độ đáy hình chữ V 96 lỗ sâu (Corning # 396096) chứa 2ml dung dịch dung giải BD (BD # 349202)/lỗ. Sau khi dung giải xong cầu các mẫu được rửa bằng 2ml CellWASH (BD # 349524). Số liệu thu được trên máy đếm tế bào theo dòng chảy LSRII hoặc FACScalibur (BD

Biosciences) lần lượt sử dụng phần mềm Cellquest Plus hoặc DIVA (phiên bản 6.1.1). Các tế bào lympho được cho qua cổng điện thế trong thử nghiệm thẩm tách điểm FSC/SSC theo kích cỡ và tính chất hạt và được phân tích tiếp mức độ biểu hiện CD45RA và các chỉ thị hoạt hóa. Số liệu được tính toán từ các thử nghiệm thẩm tách hoặc các biểu đồ dưới dạng phần trăm các tế bào được nhuộm dương tính đối với các chỉ thị hoạt hóa trong quần thể CD45RA+.

Đánh giá thống kê

Phần trăm ức chế sự hoạt hóa tế bào B sau khi tiếp xúc với được chất được tính toán bằng công thức sau:

$$\% \text{ Ức chế} = 100 \times \frac{\text{kích thích không có được chất} - \text{kích thích có được chất}}{\text{kích thích không có được chất} - \text{không được kích thích}}$$

Phần mềm ORIGIN 7 (OriginLab Corporation, Northampton, MA) được dùng để dựng đường cong hồi quy không tuyến tính. Nồng độ được chất thu được mức ức chế 50% (IC₅₀) thu được bằng cách khớp phương trình Hill với số liệu ức chế.

2.4 Xác định IL-6 được cảm ứng bởi TLR9 ở các tế bào lách của chuột

Chuẩn bị huyền phù tế bào đơn từ lá lách chuột

Lá lách được cắt từ chuột C57BL/6 ngay sau khi chết. Lượng mỡ dư được lấy ra khỏi lá lách trước khi ngâm lá lách trong chất nhuộm tế bào 0,4μM sử dụng pit tông của xy lanh 5ml. Huyền phù tế bào đơn được chuẩn bị và thể tích được điều chỉnh đến 15ml trong ống Falcon 50ml sử dụng PBS lạnh. Các tế bào được ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C trước khi loại bỏ phần nổi và tái huyền phù trong 5ml dung dịch đệm dung giải tế bào hồng cầu cho lá lách và ủ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. PBS lạnh băng (30ml) được bổ sung vào các tế bào trước khi ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C. Dịch nổi được loại bỏ và các tế bào được rửa hai lần bằng 40ml môi trường nuôi cấy tế bào lách của chuột (MSCM). MSCM bao gồm RPMI được bổ sung 100 đơn vị/ml Penixilin và 100μg/ml Streptomycin, 1 x axit amin không thiết yếu, 1mM Natri Pyruvat, 0,05mM β-mercaptoetanol, và 10% huyết thanh bào thai bò (FBS) được vô hoạt bằng nhiệt. Các tế bào được tái huyền phù trong 10-

20ml MSCM và được đếm bằng cách sử dụng máy đếm tế bào Countess. Khoảng 60×10^6 tế bào lách thu được từ một lá lách của chuột C57BL/6.

Kích thích các tế bào lách của chuột và xử lý bằng chất ức chế đặc hiệu

Các tế bào lách được cấy với mật độ cuối cùng là 2×10^5 tế bào/lỗ trong thể tích 100µl trong đĩa đáy bằng 96 lỗ và được ủ trong tủ ủ 37°C được làm ẩm trong thời gian 2 đến 4 giờ. Sau đó, các hợp chất cần thử nghiệm được phân phối bằng cách sử dụng máy xử lý chất lỏng tự động sử dụng các đĩa dung dịch gốc chứa hợp chất đã được chuẩn bị trước đó. Các đĩa dung dịch gốc chứa các hợp chất (trong 90%/10% DMSO/ddH₂O) được dàn hàng thành 8 đến 10 điểm sử dụng các dung dịch pha loãng 2- hoặc 3- lần. Máy xử lý chất lỏng phân phối 1µl mỗi dịch pha loãng từ đĩa nguồn hợp chất đã được chuẩn bị trước đó vào lỗ đích thích hợp trong đĩa 96 lỗ. Nồng độ bắt đầu cuối cùng của hợp chất trong môi trường nuôi cấy tế bào là 10µM. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong môi trường nuôi cấy tế bào là 0,5%. Các tế bào được ủ với hợp chất trong 1 giờ trước khi bổ sung phối tử TLR. Sau đó, bổ sung CpG1826 với nồng độ $10 \times \text{EC}_{80}$ vào với thể tích 20µl (để thể tích môi trường nuôi cấy cuối cùng là 200µl) sau đó các môi trường nuôi cấy được ủ qua đêm trong tủ ủ 37°C được làm ẩm.

Xác định Interleukin-6 bằng ELISA

Sau khi nuôi cấy qua đêm, các đĩa được ly tâm ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 150µl của mỗi môi trường nuôi cấy được cho vào các đĩa đáy hình chữ V 96 lỗ và nồng độ IL-6 được đo bằng cách sử dụng kit ELISA kẹp IL-6 của chuột có bán trên thị trường. Ngắn gọn là, các đĩa được phủ qua đêm bằng kháng thể bắt giữ trước khi phong bế trong 1 giờ bằng PBS/0,1% BSA. Các mẫu và các chất chuẩn được bổ sung với thể tích 50µl và đĩa được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ các chất chuẩn/mẫu, đĩa được rửa bằng cách sử dụng PBS/0,05% Tween trước khi bổ sung 50µl kháng thể phát hiện được biotin hóa, sau đó đĩa được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng cùng với sự khuấy lắc. Các đĩa được rửa lại trước khi bổ sung 50µl streptavidin-peroxidaza cây củ cải cay/lỗ trong 20 phút. Sau khi rửa đĩa lần nữa, 50µl cơ chất TMB được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ trong 20 phút trước khi bổ sung 25µl dung dịch kết thúc/lỗ. Nồng độ IL-6 được đo

bằng cách sử dụng máy đọc đĩa SpectraMax 190 (450nm) và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm SoftMax Pro và GraphPad Prism.

2.5 Xác định IFN α được cảm ứng bởi TLR9 ở các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (peripheral blood mononuclear cells: PBMC)

Chuẩn bị PBMC từ máu người mới

Máu người (khoảng 75ml) được thu gom vào 10 ống S-Monovette chứa Heparin (S-Monovette 7,5ml NH Heparin 16 IU/mL máu; Starstedt). Các ống Leucosep™ (30ml #227290; Greiner Bio-one) được chuẩn bị bằng cách bổ sung 15ml môi trường tách tế bào lympho LSM1077™ cho mỗi ống (#J15-004; PAA Laboratories) và ly tâm trong 30 giây ở 1000g. Vài 25ml máu được cho vào các ống Leucosep™ sau đó pha loãng bằng các phần PBS như nhau (không có Ca²⁺/Mg²⁺; #14190-094). Các mẫu được ly tâm ở 800g trong 20 phút ở 22°C sử dụng máy ly tâm Eppendorf 5810R không hãm. Lớp PBMC được loại bỏ cẩn thận ra khỏi bề mặt tiếp xúc huyết tương: môi trường tách và cho vào ống sạch dung tích 50ml. Các tế bào được rửa một lần bằng cách bổ sung PBS (đến 45ml) và ly tâm (1400vòng/phút, 10 phút ở 22°C) với hãm (đặt ở tốc độ 9) sử dụng máy ly tâm Eppendorf 5810R. Các tế bào được tạo viên được tạo huyền phù cẩn thận trong môi trường (RPMI 1640+GlutaMAX-I, 0,05mM 2-mercaptoetanol, 10mM HEPES và 5% thể tích/thể tích FCS) và các mẫu được gom lại. Các thành phần môi trường: 2-mercaptoetanol (#31350-010; 50mM), Hepes (#15630-056, 1M) và RPMI 1640 (1x) + GlutaMAX-I (#61870-010) được mua từ Gibco. FCS (#2-01F36-1) thu được từ Amimed. PBMC được đếm bằng cách sử dụng máy đếm tế bào tự động Countess® (mẫu được pha loãng sơ bộ với tỷ lệ 1:10 trong môi trường, trước khi bổ sung thể tích tương đương (10 μ l) Trypan Blue). Các tế bào được pha loãng đến mật độ 4 x 10⁶ tế bào/ml và cấy vào các đĩa 384 lỗ (#353962; Becton Dickinson AG) để thu được thể tích cuối cùng là 25 μ l (tức là 1 x 10⁵ tế bào/lỗ).

Kích thích PBMC và xử lý bằng chất ức chế đặc hiệu

Các hợp chất được pha loãng sơ bộ trong DMSO 100% thể tích/thể tích (#41640-100mL; Sigma-Aldrich), sau đó cho vào môi trường (để đạt được nồng độ DMSO cuối cùng là 0,25%). Các tế bào được xử lý bằng dung dịch pha loãng hợp chất thích hợp (5 μ l) hoặc đối chứng chất dẫn (5 μ l) và được ủ trong 30 phút ở 37°C trong tủ

ủ được làm ẩm trong không khí với 5% (thể tích/thể tích) CO₂. Các tế bào được kích thích bằng CpG2216 (0,3μM; #tlrl-hodna; Invivogen) hoặc đối chứng tá được lỏng (10μl/lỗ) và ủ trong 20 giờ. Các đĩa được ly tâm nhanh (200 x g trong 2 phút ở 22°C) và các mẫu dịch nổi (30μl) được loại bỏ để định lượng nồng độ IFNα.

Định lượng IFNα sử dụng kỹ thuật AlphaLisa

Để định lượng IFNα, sử dụng kit AlphaLISA interferon của người (#AL264F) của PerkinElmer. Hỗn hợp kháng thể chứa các hạt nhận kháng-IFNα (nồng độ cuối cùng 5μg/ml) và kháng thể được biotin hóa kháng-IFNα (nồng độ cuối cùng 0,5nM) mới được chuẩn bị và được phân phối (5μl) vào đĩa Optiplates™ 384 lỗ (#6007299; PerkinElmer). Dung dịch pha loãng của các chất chuẩn IFNα đã biết (IFNα B (2b) của người) được chuẩn bị và cùng với các dịch nổi tế bào (5μl) được bổ sung vào các đĩa nêu trên. Các đĩa được ly tâm ngắn gọn (gây xung ở 200g), được bao phủ bằng màng bịt kín dính bám, lắc xoáy và ủ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối. Các hạt cho được phủ streptavidin (nồng độ cuối cùng 20μg/ml) được chuẩn bị và được bổ sung vào mỗi lỗ (5μl) trong vùng tối (hỗn hợp nhạy sáng). Các đĩa được ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng (các đĩa không cần phải được ly tâm hoặc được phủ). Sau khi ủ, các đĩa này được đọc bằng máy đọc đa đĩa EnVision™ được trang bị chức năng ALPHA sử dụng “các thông số thiết lập chuẩn AlphaScreen” của thiết bị (ví dụ, tổng thời gian đo: 550ms, thời gian kích thích Laser 680nm: 180ms, gương: D640 as, bộ lọc phát xạ: M570w, bước sóng trung tâm 570nm, dải tần 100nm, mức độ truyền 75%). Số liệu được thu thập để phân tích và định lượng nồng độ IFNα.

Đánh giá và phân tích số liệu

Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Excel XL fit 4.0 (Microsoft) với XLfit add-in (IDBS; phiên bản 4.3.2). Nồng độ IFNα đặc hiệu được xác định theo phép ngoại suy đối với đường cong chuẩn sử dụng IFNα B (2b) của người. Các trị số IC₅₀ riêng rẽ của các hợp chất được xác định bằng phép hồi quy không tuyến tính sau khi khớp đường cong với số liệu thử nghiệm.

3. Xác định mức độ sản sinh kháng thể đối với các tế bào hồng cầu của cừu (sheep red blood cells: SRBC)

Ngắn gọn là, các con chuột OFA được tiêm trong tĩnh mạch hồng cầu của cừu vào ngày 0 và được điều trị qua đường miệng vào bốn ngày tiếp theo (từ ngày 0 đến ngày thứ 3) bằng các hợp chất trong điều kiện nghiên cứu. Các huyền phù tế bào lá lách được chuẩn bị vào ngày thứ 4 và các tế bào lympho được cấy lên thạch mềm với sự có mặt của các tế bào chỉ thị (SRBC) và bổ thể. Dung giải các tế bào chỉ thị do sự tiết kháng thể đặc hiệu SRBC (chủ yếu là của phân lớp IgM) và sự có mặt của bổ thể tạo ra các vết tan. Số vết tan trên mỗi đĩa được đếm và được biểu thị dưới dạng số vết tan trên mỗi lá lách.

Tạo miễn dịch: Các nhóm gồm năm con chuột OFA cái được gây miễn dịch vào ngày 0 bằng 2×10^8 /ml SRBC (mua từ Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) với thể tích 0,5ml cho mỗi con chuột bằng cách tiêm trong tĩnh mạch.

Điều trị hợp chất: Các con chuột được điều trị bằng hợp chất được tạo huyền phù trong 0,5% CMC, 0,5% Tween80 trong 4 ngày liên tiếp (các ngày 0, 1, 2 và 3) bắt đầu từ ngày tạo miễn dịch. Hợp chất được dùng qua đường miệng hai lần mỗi ngày, cách nhau 12 giờ giữa các liều với lượng 5ml/kg thể trọng.

Chuẩn bị huyền phù tế bào lá lách:

Vào ngày thứ 4, các con chuột được giết êm ái bằng CO₂. Các lá lách được lấy ra, cân, và đặt trong các ống nhựa chứa 10ml dung dịch muối được cân bằng lạnh của Hank (4°C) (HBSS; Gibco, độ pH bằng 7,3, chứa 1mg Phenolred/100ml) đối với mỗi lá lách chuột. Các lá lách được làm đồng nhất bằng thiết bị làm đồng nhất thủy tinh, để trên đá trong 5 phút và cho 1ml dịch nổi vào ống mới. Các tế bào được rửa một lần trong 4ml HBSS sau đó dịch nổi được gạn ra và các kết viên được tái huyền phù trong 1ml HBSS. Số lượng tế bào lympho trên mỗi lá lách được xác định bằng máy đếm tế bào tự động và các huyền phù tế bào lá lách được điều chỉnh đến mức nồng độ tế bào là 30×10^6 /ml.

Thử nghiệm tạo vết tan:

Các đĩa petri thạch mềm được chuẩn bị với 0,7% agarosa (SERVA) trong HBSS.

Ngoài ra, 1ml 0,7% agarosa được chuẩn bị trong các ống nhựa và được giữ ở 48°C trong bồn nước. Một vài lượng 50µl huyền phù tế bào lá lách nồng độ 30×10^6 tế

bào/ml và 50µl SRBC nồng độ 40×10^8 tế bào/ml được bổ sung, trộn nhanh (Vortex) và rót vào các đĩa agarosa đã được chuẩn bị. Các đĩa petri được nghiêng nhẹ để đạt được sự phân bố đồng đều hỗn hợp tế bào trên lớp agarosa. Các đĩa được để ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được ủ ở 37°C trong 60 phút. Sau đó, 1,4ml bổ thể của chuột lang (Harlan; 10%) được bổ sung và tiếp tục ủ trong 60 phút nữa ở 37°C . Các kháng thể đặc hiệu SRBC được giải phóng bằng các tế bào B được cấy bên ngoài liên kết với kháng nguyên (SRBC) ở vùng lân cận của chúng. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể này hoạt hóa bổ thể và dẫn đến sự dung giải SRBC tạo ra vết sáng màu (vết tan) trong lớp hồng cầu. Các vết tan được đếm bằng kính hiển vi.

Sử dụng công thức dưới đây để xác định khả năng ức chế sự tạo thành vết tan:

$$\% \text{ức chế} = C \cdot 100 / V - 100$$

trong đó: V= số vết tan trung bình/lá lách đối với nhóm tá được lỏng; C= số vết tan trung bình/lá lách đối với nhóm được điều trị bằng hợp chất

Tài liệu tham khảo:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140:405.

N.K. Jern, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp.109-125.

Số liệu sinh học

Thử nghiệm enzym

Ví dụ	PI3K alpha (uM)	PI3K delta (uM)
A1	0,322	0,006
A2	0,047	0,006
A3	0,313	0,003
A4	> 9,1	
A5	4,663	0,037

A6	0,377	0,009
A7	1,915	0,031
A8	5,928	0,04
A9	0,410	0,014
A10	0,220	0,018
A11	2,279	0,069
A12	0,182	0,003
A13	0,292	0,005
A14	> 9,1	5,399
A15	4,892	0,184
A16	> 9,1	0,323
A17	0,104	0,014
A18	0,895	0,011
A19	7,547	0,38
A20	> 9,1	
A21	8,429	
A22	0,757	0,021
A23	1,573	0,17
A24	6,878	0,317
A25	5,755	
A26	0,152	0,022
A27	> 9,1	
A28	0,531	0,016
A29	2,730	0,042
A30	0,260	0,031
A31	6,022	0,088
A32	3,195	0,074
A33	1,702	0,085
A34	0,773	0,009
A35	5,589	1,419

A36	1,269	0,078
A37	0,370	0,078
A38	0,343	0,064
A39	0,071	0,009
A40	5,361	0,462
A41	2,794	0,296
A42	1,141	0,03
A43	4,689	0,054
B1	0,390	0,014
B2	1,641	0,026
B3	> 9,1	
B4	1,234	0,083
B5	0,236	0,025
B6	2,242	0,11
B7	3,544	0,114
B8	0,188	0,025
B9	1,770	0,078
B10	0,870	0,035
B11	0,823	0,014
B12	0,365	0,011
B13	0,862	0,062
B14	0,244	0,006
B15	2,647	0,031
B16	4,117	0,037
B17	2,087	0,023
B18	0,723	0,012
B19	1,158	0,033
B20	0,339	0,047
B21	0,666	0,013
B22	0,589	0,005

B23	1,004	0,028
B24	0,212	0,008
B25	0,665	0,04
B26	0,281	< 0,009
B27	2,507	0,055
B28	0,788	0,012
B29	0,558	0,041
B30	0,216	0,0155
B31	0,977	0,003
B32	0,369	0,036
B33	0,610	< 0,009
B34	0,795	0,046
B35	1,387	0,027
B36	0,801	< 0,003
B37	1,104	0,103
B38	0,166	0,003
B39	0,176	0,011
B40	0,249	0,012
B41	0,421	0,025
B42	0,502	0,033
B43	0,514	0,057
B44	0,071	0,022
B45	0,574	0,0745
B46	2,076	0,2265
B47	0,241	0,0106667
B48	0,109	0,007
B49	0,450	0,007
B50	0,933	0,013
B51	1,026	0,01
B52	0,556	< 0,003

B53	0,343	0,0045
B54	0,756	0,011
B55	3,850	0,065
B56	1,415	0,023
B57	2,270	0,095
B58	0,366	0,004
B59	0,461	0,017
B60	0,463	0,011
B61	0,732	0,037
B62	0,496	0,041
B63	1,518	0,068
B64	0,193	0,032
B65	0,795	0,035
B66	0,446	0,011
B67	0,804	0,025
B68	0,840	0,039
B69	0,189	0,005
B70	0,134	0,003
B71	0,360	0,0055
B72	2,057	0,032
B73	1,771	0,03
B74	0,054	0,009
B75	0,211	0,011
B76	0,399	0,061
B77	0,897	0,032
B78	0,243	0,023
B79	0,661	0,003
B80	0,295	0,004
B81	0,482	0,081
B82	0,353	0,066

B83	0,214	0,029
B84	0,346	0,08
B85		
B86	6,626	0,061
B87	7,092	0,029
B88	0,234	0,008
B89	0,133	0,009
B90	1,456	0,011
B91	0,353	0,012
B92	0,346	0,008
B93	0,525	0,004
B94	0,416	0,005
B95	0,438	0,009
B96	> 9,1	0,118
B97	0,476	0,0215
B98	0,910	0,013
B99	0,302	0,057
B100	0,567	0,014
B101	0,471	0,015
B102	0,209	0,01025
B103	0,241	0,046
B104	1,374	0,162
B105	0,762	0,02
B106	0,247	0,017
B107	0,239	0,004
B108	0,094	< 0,003
B109	0,118	< 0,003
B110	0,148	0,003
B111	0,685	0,06
B112	0,38	0,026

B113	2,73	0,109
B114	1,440	0,071
B115	0,468	0,023
B116	0,304	0,022
B117	1,212	0,008
B118	0,498	0,01
B119	0,124	0,006
B120	0,088	0,006
B121	3,357	0,075
B122	0,425	0,024
C1	0,300	0,0190
C2	1,218	0,243
C3	3,377	1,207
C4	3,001	0,028
C5	5,510	0,095
C6	4,259	0,181
C7	> 9,1	
C8	0,374	0,013
C9	0,185	0,006
C10	0,147	0,015
C11	0,353	0,023
C12	0,303	0,116
C13	0,667	0,077
C14	0,250	0,005
C15	0,383	0,017
C16	0,478	0,015
C17	0,358	0,008
C18	0,425	0,012
C19	0,488	0,021
C20	0,193	0,006

C21	0,698	0,028
C22	0,202	0,02
C23	0,658	0,032
C24	0,560	0,003
C25	0,474	0,0125
C26	6,946	3,219
D1	0,424	0,005
D2	2,743	0,149
D3	4,418	0,219
D4	0,236	
D5	0,802	0,042
D6	0,650	0,009
D7	0,234	
D8	0,463	0,011
D9	0,494	0,015
D10	0,385	0,062
D11	0,442	0,019
D12	0,142	< 0,003
D13	0,5225	0,005
D14	0,415	
D15	0,711	0,058
D16	0,503	0,007
D17	0,705	0,012
D18	0,281	0,019
D19	0,273	0,013
D20	0,206	0,007
D21	0,519	0,041
D22	1,018	0,024
D23	2,534	0,214
D24	> 9,1	7,085

D25	> 9,1	2,693
D26	1,236	0,028
D27	1,574	0,064
D28	0,411	0,005
D29	0,534	0,003
D30	5,150	0,127
D31	0,135	0,009
D32	0,094	0,009
D33	0,117	0,008
D34	0,273	0,009
D35	0,414	< 0,003
D36	0,346	
D37	0,298	0,127
D38	0,516	0,018
D39	0,987	0,036
D40	0,7045	0,025
E1	0,098	0,004
E2		
E3	0,494	< 0,003
E4	0,870	0,010
E5		
E6	0,341	0,009
E7	0,133	0,022
E8		
E9	0,593	0,007
E10	0,229	0,013
E11	0,377	< 0,003
F1	0,109	0,003
F2	0,725	0,005
F3	0,337	0,006

F4	0,577	0,003
F5	0,444	0,025
F6	0,783	0,003
F7	0,071	< 0,003
F8	0,038	0,005
F9	0,028	< 0,003
F10	0,039	< 0,003
F11	0,078	0,076
F12	0,440	< 0,003
F13	0,704	0,024
G1	0,049	0,017
G2	1,195	0,207
G3	0,372	0,056
H1	0,850	0,008
H2	0,913	0,013
H3	0,559	0,008
H4	0,8475	0,011
H5	0,477	0,011
H6	0,846	0,053
H7	0,703	0,005
H8	0,521	0,007
H9	0,616	0,011
H10	0,727	0,018
H11	0,299	0,008
H12	0,530	0,007
H13	0,387	0,009
H14	0,103	0,005
H15	0,724	0,008
H16	0,871	0,016
I1	0,842	0,018

I2	0,308	0,005
I3	0,836	0,006
J	0,998	0,065
K	0,393	< 0,003
L	0,538	0,013
M	0,304	0,006
N	0,838	0,012
O1	4,574	0,053
O2	5,692	0,049
P	0,954	0,072
Q	1,144	0,014
R	0,602	0,011
S	0,612	0,036
T	1,876	0,076
U	0,192	0,015
V	3,196	0,079
W	2,979	0,056
X	3,575	0,061
Y	1,925	

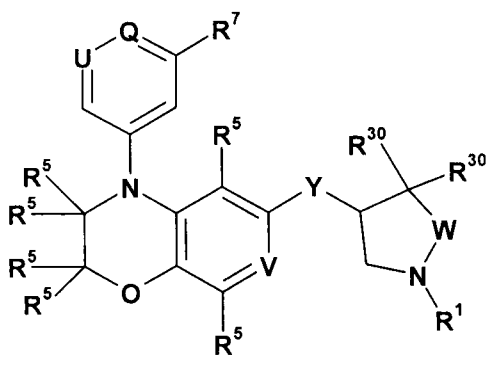
Thử nghiệm tế bào

Ví dụ	PI3Kδ tế bào/IC50 [umol l ⁻¹]	RWB/ IC50 CD86 [nmol l ⁻¹]
A1	0,043	37
B1	0,154	29
C1	0,081	68
D1	0,147	84
E1	0,007	78
E3	0,018	14

F1	0,011	7
F3	0,050	
F7	0,018	40
Q	0,145	37

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối của nó, trong đó:

Y được chọn từ O hoặc NH ;

V được chọn từ CR^5 hoặc N ;

W được chọn từ CH_2 , hoặc O ;

U được chọn từ N hoặc CH ;

Q được chọn từ N hoặc CR_6 ;

trong đó cả U và Q đều không phải là N ;

R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyriminyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl,

1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

$-X-R^4$

trong đó X được chọn từ $C(O)$, $S(O)_2$ hoặc CH_2

và

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, xyno- C_1 - C_8 -alkyl, N,N -di- C_1 - C_4 -alkyl-amino- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, phenyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl-oxy, C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 -alkoxy, amino, N - C_1 - C_8 -alkyl-amino hoặc N,N -di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó C₁-C₈-alkyl trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng gồm một vòng no hoặc một phần không có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng gồm một vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi trong số các nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác;

R⁶ được chọn từ hydro, halogen, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl, C₁-C₄-alkyl-sulfinyl, C₁-C₄-alkyl-sulfanyl, halo-C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino;

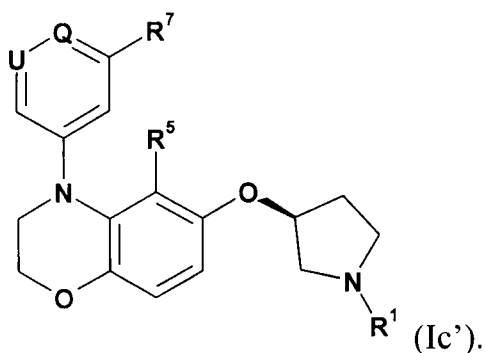
R^7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, nitro, C_1 - C_4 -alkyl, halo- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, $N(R^8)_2$ -sulfonyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl-amino, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N - C_1 - C_8 -alkyl-amino, hoặc N,N -di- C_1 - C_8 -alkyl-amino; hoặc R^6 và R^7 , cùng nhau là $CH=CH-CH=CH$,

trong đó R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy hoặc hai R^8 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo ra vòng dị vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, các nguyên tử này không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl;

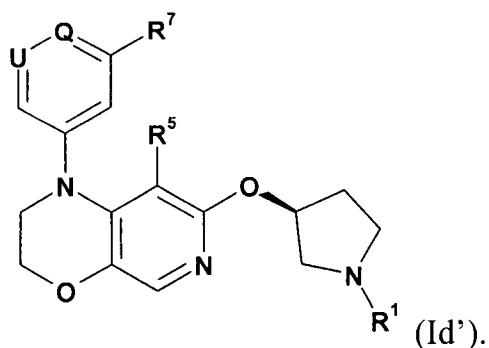
R^5 độc lập được chọn từ H, D, F hoặc C_1 - C_2 -alkyl;

R^{30} độc lập được chọn từ H, D hoặc F.

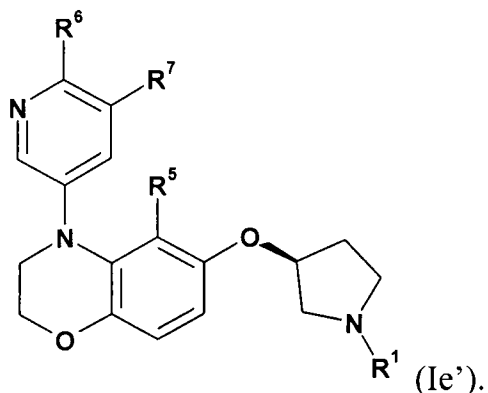
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, có công thức (Ic'):



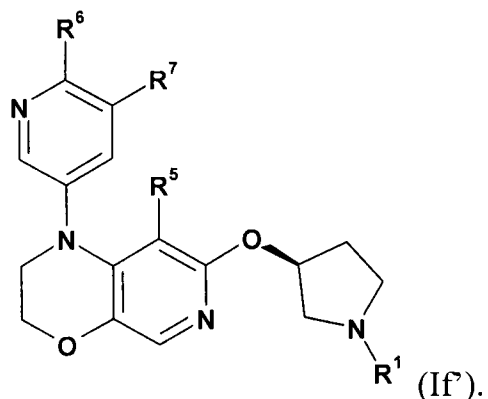
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, có công thức (Id'):



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, có công thức (Ie'):



5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 3 hoặc muối của nó, có công thức (If'):



6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối của nó, trong đó

R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

$-X-R^4$, trong đó:

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, xyno- C_1 - C_8 -alkyl, N,N-di- C_1 - C_4 -alkyl-amino- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, phenyl, heterocyclyl, heterocyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy, trong đó C_1 - C_8 -alkyl trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino

và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng gồm một vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, các nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng gồm một vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối của nó, trong đó

R¹ được chọn từ

-X-R⁴, trong đó:

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, xyno-C₁-C₈-alkyl, N,N-di-C₁-C₄-alkyl-amino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, phenyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, trong đó C₁-C₈-alkyl trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy,

trong đó C₃-C₁₂-xycloalkyl trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và trong C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó ‘heteroxyclyl’ là hệ vòng gồm một vòng no hoặc một phần không no có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, các nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl; trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác,

trong đó ‘heteroaryl’ là hệ vòng gồm một vòng hoàn toàn không no có 3 đến 7 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, hoặc pyrazolo[1,5-a]pyrimidin hoặc imidazo[2,1-b]thiazol, mỗi nguyên tử này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nhóm thế được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-carbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-carbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-carbonyl;

trong đó ‘heteroaryl’ có thể được liên kết ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S còn có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác;

R⁶ được chọn từ halogen, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-alkyl-sulfonyl hoặc halo-C₁-C₄-alkoxy

và R⁷ được chọn từ hydro, halogen, xyano, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl hoặc C₁-C₄-alkoxy.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(S)-(3-((4-(6-Metoxi-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

Dimetylamin của axit 5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-pyridin-3-sulfonic;

((S)-3-{4-[5-(Morpholin-4-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[4-(6-Metyl-5-nitro-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[4-(6-Metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

5-{6-[(S)-1-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

1-{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

2-Metoxi-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril;

1-{(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-((S)-3-[4-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-[4-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-[4-(6-Amino-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 2-Methoxy-N,N-dimethyl-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzensulfonamid;
 1-((S)-3-[4-(3-Metansulfonyl-4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-[4-(6-Amino-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-{4-[6-Methoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(2-Methyl-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxymethyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(2-Methoxy-pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Amino-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 1-((S)-3-{4-[4-Methyl-3-(piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-{4-[4-Methoxy-3-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-{4-[5-(Morpholin-4-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-{4-[4-Methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-

benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on;

1-((S)-3-{4-[5-(4-Metyl-piperazin-1-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on;

2,N-Dimetoxi-N-metyl-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzensulfonamit;

Metoxy-metyl-amit của axit 5-[6-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-sulfonic;

2,N-Dimetoxi-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzensulfonamit;

5-[6-((S)-1-Propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril;

{(S)-3-[4-(5-Metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[4-(5-Clo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

1-{(S)-3-[4-(3,4-Dimetoxi-phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-[(S)-3-(4-Quinolin-3-yl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy)-pyrolidin-1-yl]-propan-1-on;

1-{(S)-3-[4-(5-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-{(S)-3-[4-(5-Triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;

Dimetylami của axit 5-[6-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-3-sulfonic;

2-Metyl-5-[6-((S)-1-propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-benzonitril;

1-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-triflometyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;

(Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Etoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 4-[6-((S)-1-Propionyl-pyrolidin-3-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-pyridin-2-carbonitril;
 1-((S)-3-[4-(5,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 1-((S)-3-{4-[5-(Propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-propan-1-on;
 ((S)-3-{4-[5-(Propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Etansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 (4,4-Diflo-xyclohexyl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-flo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-metanon;
 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1 λ da*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon;
 (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-etoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 ({(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(5-etyl-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-pyridin-4-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-pyrimidin-5-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 (2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1 λ da*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1 λ da*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 (1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-((S)-3-{4-[5-(propan-2-sulfonyl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy}-pyrolidin-1-yl)-metanon;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-karbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-3,3-didotero-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahidro-furan-3-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-2-metoksi-etanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-2-metil-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-fenil-metanon;
 (1,1-Dioksotetrahidro-1 λ da*6*-tiopen-3-yl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 [1,4]Dioxan-2-yl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-3-metoksi-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahidro-piran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-[1,4]dioxan-2-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahidro-furan-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioksotetrahidro-1 λ da*6*-tiopen-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metil-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahidro-piran-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahidro-piran-3-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(5,6-Dimetoksi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-2-metoksi-etanon;

1-{(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-metansulfonyl-propan-1-on;
 1-{(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 Xyclohexyl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (4-Hydroxy-xyclohexyl)-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Clo-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Clo-5-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-hydroxy-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Clo-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ 6*-thiopyran-4-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(6-Clo-5-methyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-3-hydroxy-propan-1-on;

{(S)-3-[4-(6-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 5-[(S)-3-[4-(6-Clo-5-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carbonyl]-1H-pyridin-2-on;
 {(S)-3-[4-(6-Clo-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 5-[(S)-3-[4-(6-Clo-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carbonyl]-1H-pyridin-2-on;
 {(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(4-hydroxy-xyclohexyl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metylpyridin-4-yl)-metanon;
 1-[(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl]-2-pyridin-4-yl-etanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-triflometylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metansulfonylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Flometyl-6-metansulfonylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Diflometoxy-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Diflometoxy-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-6-thiopyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metansulfonylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(R)-tetrahydro-furan-3-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-amino-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[4-(5-Dimethylamino-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Clo-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 Xyclopropyl-{(S)-3-[4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;
 4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-[(S)-1-(propan-2-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;
 6-((S)-1-Xyclopropansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;
 6-((S)-1-Etansulfonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;
 Este tert-butyl của axit (S)-3-[4-(5-Flo-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Etansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 1-(4-[(S)-3-[4-(6-Metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-piperidin-1-yl)-etanon;
 4-[(S)-3-[4-(6-Metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-1H-pyridin-2-on;
 5-[(S)-3-[4-(6-Metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-1H-pyridin-2-on;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon;
 5-{(S)-3-[4-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-carbonyl}-1-metyl-1H-pyridin-2-on;
 1-{(S)-3-[4-(6-Etansulfonyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 1-{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-3-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-2-metoxo-etanon;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;
 (1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[4-(5-flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-pyrimidin-5-yl-metanon;
 {(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)-metanon;
 1-{(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-3-metansulfonyl-propan-1-on;
 1-{(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-3-hydroxy-propan-1-on;

{(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 3-[(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-3-oxo-propionitril;
 1-[(S)-3-[4-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-2-metansulfonyl-etanon;
 1-[(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-2-metansulfonyl-etanon;
 1-[(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-3-metansulfonyl-propan-1-on;
 1-[(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-3-hydroxy-propan-1-on;
 1-[(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-3-metoxi-propan-1-on;
 [1,4]Dioxan-2-yl-[(S)-3-[4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-metanon;
 3-[(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-3-oxo-propionitril;
 [(S)-3-[4-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-(4-hydroxy-xyclohexyl)-metanon;
 [(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-(1,1-dioxo-hexahydro-6-thiopyran-4-yl)-metanon;
 [(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 1-[(S)-3-[4-(6-Etansulfinyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on;
 1-((R)-3-[(S)-3-[4-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-pyrrolidin-1-yl)-etanon;
 2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(R)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

1-{(R)-3-[4-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-{(S)-3-[4-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

2-Metoxy-5-{3-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(Furazan-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxy-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(2-metyl-2H-pyrazol-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-enzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(Isoxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxy-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(2-Metansulfonyl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxy-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(pyrimidin-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(thiazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(pyrazin-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(pyridin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(pyridin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(6,6-Dimethyl-4-oxo-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(5-oxo-pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxan-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-([1,4]Dioxan-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

(S)-2-methoxy-5-(6-((1-(1-methyl-1H-imidazol-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)nicotinonitril;

1-{(S)-3-[4-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-morpholin-4-yl-ethanon;

2-Dimethylamino-1-{(S)-3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-ethanon;

2-Methoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(1-Axetyl-piperidin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(2-Dimethylamino-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-morfolin-4-yl-axetil)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-[6-((S)-1-Isobutiril-piperidin-3-yloxy)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxi-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxi-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(3-metil-butiril)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

Este metil của axit (S)-3-[4-(5-Xyano-6-metoxi-pyridin-3-yl)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-piperidin-1-carboxylic;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-metoxi-axetil)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-[6-((S)-1-Xyclohexancarbonyl-piperidin-3-yloxy)-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-2-metoxi-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-piperidin-4-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(2-Hidroxi-2-metil-propionyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxi-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ⁶-thiopyran-4-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxi-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pyridin-3-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(oxazol-4-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pyridin-4-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(6-oxo-1,6-dihidro-pyridin-3-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(2-oxo-1,2-dihidro-pyridin-4-carbonyl)-piperidin-3-yloxy]-2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(R)-2-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-[6-((R)-2-propionyl-isoxazolidin-4-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-2-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-[6-((S)-2-propionyl-isoxazolidin-4-yloxy)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(R)-2-(1-metyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-isoxazolidin-4-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-furan-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

{(S)-3-[4-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(3-metyl-3H-imidazol-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(oxazol-5-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(4-metyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(morpholin-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(4-metoxy-xyclohexancarbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-{6-[(S)-1-(4-metoxy-xyclohexancarbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxy-5-(6-{(S)-1-[2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-axetyl]-pyrolidin-3-yloxy}-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(piperidin-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-((S)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-((R)-pyrrolidin-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

{(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

Este tert-butyl của axit (S)-3-[1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic;

{(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(6-Diflometoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(5-Clo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(5-Clo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(6-Diflometoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(6-Diflometoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

Xyclopropyl-{(S)-3-[1-(6-diflometoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-hydroxy-5-methylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(5-hydroxymetyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-methylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[1-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

2-Metoxi-5-{7-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-{7-[(S)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-nicotinonitril;

{(S)-3-[1-(6-Metansulfonyl-5-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

1-{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-metoxi-etonon;

{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

1-{(S)-3-[1-(5-Diflometyl-6-metansulfonylpyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-2-metoxi-etonon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{3-[1-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

5-{7-[(S)-1-(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-yl}-2-metoxo-nicotinonitril;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(R)-3-flo-4-[1-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-{(S)-3-[1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(R)-3-[1-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

(5-Amino-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-tetrahydro-1 λ da*6*-thiophen-3-yl)-{(S)-3-[1-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[4-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-furan-2-yl)-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[5-flo-4-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxo-pyridin-3-yl)-5-flo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1 λ da*6*-thiopyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[5-Flo-4-(6-metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

5-{6-[(S)-1-((S)-1-Axetyl-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]-oxazin-4-yl}-2-metoxo-nicotinonitril;

5-{6-[(S)-1-((R)-1-axetyl-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxo-nicotinonitril;

2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;

4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-6-((S)-1-pyrimidin-2-yl-pyrolidin-3-yloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin;

2-Metoxý-5-{2-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxý-5-{(S)-2-metyl-6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

{(S)-3-[4-(6-Metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

5-{6-[(S)-1-(4-Hydroxy-xyclohexancarbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-2-metoxý-nicotinonitril;

2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(2-pyridin-4-yl-axetyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;

{(S)-3-[4-(5-Amino-6-metoxý-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

N-(2-Metoxý-5-{6-[(S)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-carbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-pyridin-3-yl)-metansulfonamit;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lamđ*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[4-(6-metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;

{(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[4-(5-Diflometyl-6-metoxý-pyridin-3-yl)-5-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1,1-dioxo-hexahydro-1lamđ*6*-thiopyran-4-yl)-metanon; hoặc

2-Metoxi-5-{6-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-nicotinonitril;
hoặc muối của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 1 ở dạng tinh thể.

10. Hợp chất (S)-(3-((4-(6-Metoxi-5-metylpyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon hoặc muối của nó.

11. Hợp chất {(S)-3-[4-(6-Metansulfonyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon hoặc muối của nó.

12. Hợp chất {(S)-3-[1-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon hoặc muối của nó.

13. Hợp chất (1,1-Dioxo-hexahydro-1lamđă*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[1-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon hoặc muối của nó.

14. Hỗn hợp chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều đồng hoạt chất hữu hiệu để điều trị bao gồm các chất điều trị được dùng để điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), dạng bệnh địa phương của bệnh pemphigut Braxin (Fogo selvagem), bệnh xuất huyết giảm lượng tiểu cầu tự phát (ITP), chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn (AIHA), bệnh ưa chảy máu mắc phải typ A (AHA), bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ

năng (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch có liên quan đến ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, bệnh mê đay tự miễn mạn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng Goodpasture, chứng thái ghép, các bệnh ung thư có nguồn gốc sinh huyết, bệnh sốt rét thể não và nặng, bệnh trypanosoma, bệnh Leishmania, bệnh toxoplasma và bệnh ấu trùng sán dây lợn ở não.

15. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Fig.1

số đếm

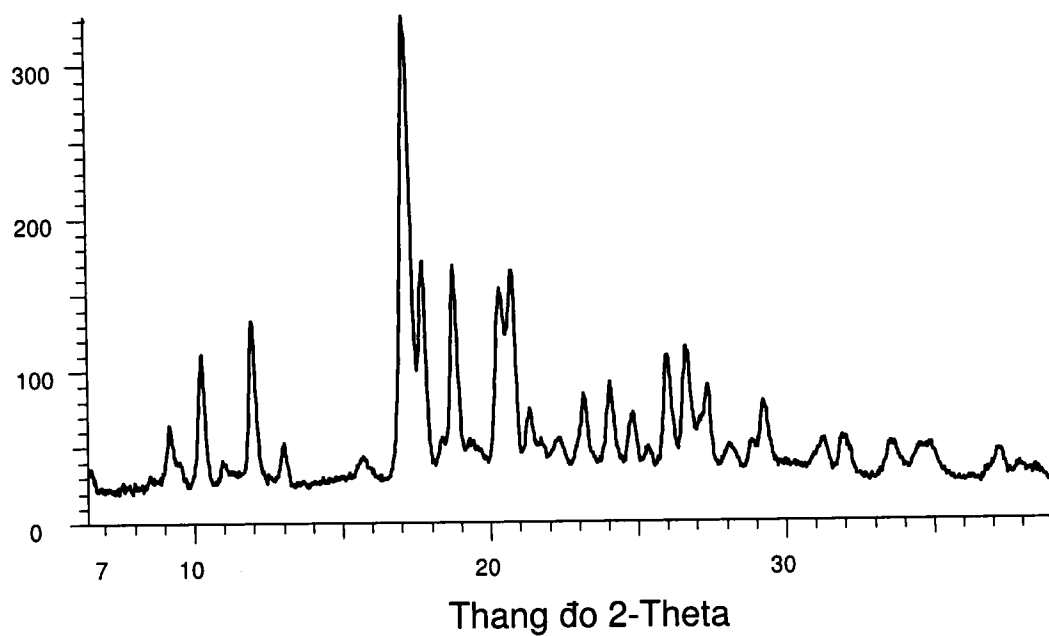
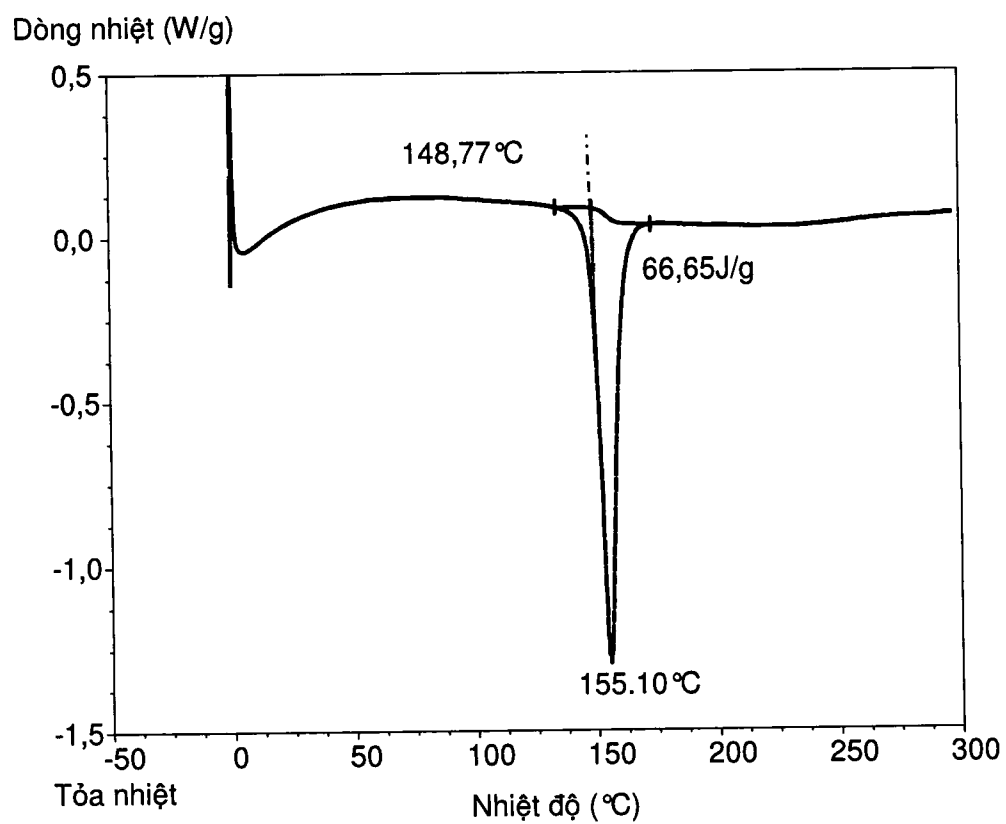


Fig.2



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110>	Novartis AG	
<120>	Các hợp chất Dihydro-Benzo-Oxazin và Dihydro-Pyrido-Oxazin và được phẩm chứa các hợp chất này	
<130>	PAT054932P1	
<160>	21	
<170>	SÁNG CHẾ PHIÊN BẢN 3.3	
<210>	1	
<211>	28	
<212>	ADN	
<213>	Nhân tạo	
<220>		
<223>	Đoạn mỗi	
<400>	1	
	cgagaatatg atagattata tgaagaat	28
<210>	2	
<211>	30	
<212>	ADN	
<213>	Nhân tạo	
<220>		
<223>	Đoạn mỗi	
<400>	2	
	tgggttaatg ctgttcatac gtttgtcaat	30
<210>	3	
<211>	76	
<212>	ADN	
<213>	Nhân tạo	
<220>		
<223>	Đoạn mỗi	
<400>	3	
	gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat	60
	agattatatg aagaat	76
<210>	4	
<211>	66	
<212>	ADN	
<213>	Nhân tạo	
<220>		
<223>	Đoạn mỗi	
<400>	4	
	taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggg ttaatgctgt tcatacgttt	60

<210> 5
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> Đoạn mỗi

 <400> 5
 ctagtggaat gtttactacc aaatgg 26

 <210> 6
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> Đoạn mỗi

 <400> 6
 gttcaatgca tgctgtttta ttgtgt 26

 <210> 7
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> Đoạn mỗi

 <400> 7
 gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaa 60
 at
 gga 63

 <210> 8
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> Đoạn mỗi

 <400> 8
 agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc gttcaatgca tgctgtttta ttgtgt 56
 at

 <210> 9
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> Đoạn mỗi

 <400> 9

gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atgggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 10

<211> 42

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 10

gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 11

<211> 45

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 11

gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 12

<211> 42

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 12

tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 13

<211> 54

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 13

actgaagcat cctcctcctc ctccctcctgg ttttaatgctg ttcatacggt tgtc 54

<210> 14

<211> 57

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 14
agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

<210> 15
<211> 61
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mỗi

<400> 15
gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggatgatgg tgatgtgctc 60
c 61

<210> 16
<211> 45
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mỗi

<400> 16
tctctctcct cctctctctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc 45

<210> 17
<211> 26
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mỗi

<400> 17
atgccccctg gggatggactg ccccat 26

<210> 18
<211> 26
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mỗi

<400> 18
ctactgcctg ttgtctttgg acacgt 26

<210> 19
<211> 53
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mỗi

<400> 19
 attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctgggggtgg actgccccat gga 53

<210> 20
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 20
 agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt 56

<210> 21
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 21
 gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc 60

c 61