

(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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



1-0021206

(51)⁷ **C07D 405/12**, A61K 31/443, 31/4433, (13) **B**
31/4439, 31/4545, 31/496, 31/5377,
A61P 35/00, 35/02, 43/00, C07D
405/14, 417/14

(21) 1-2016-03886

(22) 16.03.2015

(86) PCT/JP2015/057652 16.03.2015

(87) WO2015/141616A1 24.09.2015

(30) 2014-053235 17.03.2014 JP

(45) 25.07.2019 376

(43) 27.02.2017 347

(73) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

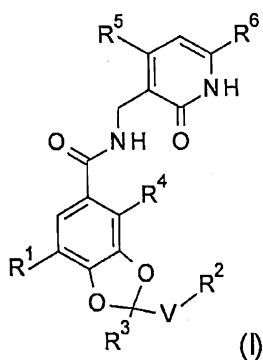
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

(72) KANNO, Osamu (JP), WATANABE, Jun (JP), HORIUCHI, Takao (JP), NAKAO, Akira (JP), SUZUKI, Keisuke (JP), YAMASAKI, Tomonori (JP), ADACHI, Nobuaki (JP), HONMA, Daisuke (JP), HAMADA, Yoshito (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 1,3-BENZODIOXOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc hóa học cụ thể hoặc muối được dụng của nó mà có tác dụng ức chế tuyệt vời đối với hoạt tính EZH1 và/hoặc EZH2. Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc 1,3-benzodioxol có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất này (trong đó mỗi trong số R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V trong công thức (I) là như được định nghĩa trong bản mô tả này).



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc hóa học cụ thể hoặc muối được dụng của nó mà có tác dụng ức chế đối với hoạt tính EZH1 và/hoặc EZH2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các nhiễm sắc thể kiểm soát động sự sao chép hoặc sự phiên mã gen bằng cách thay đổi các cấu trúc bậc cao hơn của chúng thông qua sự biến đổi methyl hóa của ADN cấu thành nên chúng và các sự biến đổi (axetyl hóa, methyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitin hóa, v.v.) của các histon (các histon H2A, H2B, H3, và H4).

Nói chung, sự trimethyl hóa lysin ở vị trí thứ 4 tính từ đầu chặn mạch N của histon H3 (H3K4me3) có chức năng kích hoạt sự phiên mã, trong khi sự trimethyl hóa lysin ở vị trí thứ 27 (H3K27me3) có chức năng kìm hãm sự phiên mã. Các sự biến đổi trước và sau lần lượt được thực hiện bằng phức chất tritorax và phức chất ức chế polycomb 2 (PRC2), (tài liệu phi sáng chế 1 và 2).

Nhóm gen polycomb được xác định là gen kiểm soát sự phát sinh phôi của ruồi giấm và cũng được xếp vào các loài động vật có xương sống (tài liệu phi sáng chế 3). Ở ruồi giấm, trình tự tăng cường của protein zest là tiểu đơn vị xúc tác chịu trách nhiệm về sự biến đổi methyl hóa H3K27 của PRC2. Cả EZH1 (trình tự tăng cường của chất đồng đẳng zest 1 (ruồi giấm)) và EZH2 (trình tự tăng cường của chất đồng đẳng zest 2 (ruồi giấm)) là các chất đồng đẳng ở động vật có vú của trình tự tăng cường của zest ở ruồi giấm (tài liệu phi sáng chế 4 và 5). Các miền enzym hoạt tính (các miền SET) của EZH1 và EZH2 có tính tương đồng cao. Ở người hoặc chuột, hai loại PRC2 tồn tại (PRC2-EZH1 và PRC2-EZH2) mà chứa EZH1 hoặc EZH2 làm đơn vị xúc tác (tài liệu phi sáng chế 6 và 7).

Trong các tế bào ES, EZH1 và EZH2 cùng có chức năng tham gia vào việc bảo vệ các tế bào ES (tài liệu phi sáng chế 6). EZH1 và EZH2 còn cùng hoạt động trong việc hình thành và bảo vệ các nang lông và sự biệt hóa các tế bào Merkel, và cả hai còn được báo cáo rằng đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì các tế bào gốc tạo máu (tài liệu phi sáng chế từ 8 đến 12).

Sự biểu hiện quá mức của EZH2 cho đến nay đã được báo cáo ở rất nhiều bệnh ung thư bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư thận, và đầu và ung thư đầu cổ, và tiên lượng kém trong một số bệnh ung thư này được báo cáo có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của EZH2 (tài liệu phi sáng chế từ 13 đến 21). Có các báo cáo trình bày rằng EZH2 hạ gục dòng tế bào có nguồn gốc từ bệnh ung thư như vậy ức chế sự phát triển của tế bào (tài liệu phi sáng chế 13 và 22). Khi EZH2 được biểu hiện quá mức trong dòng tế bào biểu mô không phải của bệnh ung thư, đặc điểm kiểu hình của các bệnh ung thư xuất hiện, như sự xâm lấn và sự phát triển gia tăng của tế bào trong môi trường thạch mềm (tài liệu phi sáng chế 14).

Ở u lympho thể nang hoặc tế bào u lympho tế bào B lớn xâm lấn loại tế bào B trung tâm thể nang, các đột biến soma đã được tìm thấy trong tyroxin 641, alanin 677, và alanin 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G, và A687V) của EZH2, và các đột biến này đã được báo cáo là có EZH2 tăng động để tăng cường đáng kể các mức độ biến đổi H3K27me3 nội bào (tài liệu phi sáng chế từ 23 đến 26). Các hợp chất ức chế đặc hiệu enzym hoạt tính của EZH2 ức chế, cả *in vitro* lẫn *in vivo* (các mẫu ghép ngoại lai), sự phát triển của dòng tế bào ung thư có đột biến soma này trong EZH2 (tài liệu phi sáng chế 27 và 28).

Các thực tế này cho thấy rằng việc tách rời EZH2 hoặc sự ức chế hoạt tính enzym của nó là hữu ích trong việc điều trị các bệnh ung thư liên quan đến sự biểu hiện quá mức EZH2 hoặc đột biến soma trong EZH2.

Mặc dù sự biến đổi ác tính của các tế bào chứa EZH2 đã được biết đến rộng rãi, vẫn còn nhiều việc phải phân tích về sự liên quan của EZH1 đối với sự

biến đổi ác tính của các tế bào. Tuy nhiên, gần đây người ta phát hiện ra rằng sự ức chế thông thường PRC2 ngăn chặn sự tiến triển của bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính gây ra bởi gen MLL-AF9 dung hợp, trong khi sự ức chế của riêng EZH2 là không đủ cho sự ngăn chặn này (tài liệu phi sáng chế 29). Điều này có nghĩa là sự ức chế của riêng PRC2-EZH2 là không đủ để ngăn chặn bệnh ung thư bạch cầu dạng tủy cấp tính gây ra bởi gen MLL-AF9 dung hợp, và rằng sự ức chế đồng thời của PRC2-EZH1 và PRC2-EZH2 là cần thiết cho mục đích này.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

[0006]

Tài liệu phi sáng chế 1: Cell, 128, 735-745 (2007)

Tài liệu phi sáng chế 2: Nat. Rev. Cancer, 10, 669-682 (2010)

Tài liệu phi sáng chế 3: Nat. Rev. Genet., 8, 9-22 (2007)

Tài liệu phi sáng chế 4: EMBO J., 16, 3219-3232 (1997)

Tài liệu phi sáng chế 5: Mamm. Genome., 10, 311-314 (1999)

Tài liệu phi sáng chế 6: Mol. Cell, 32, 491-502 (2008)

Tài liệu phi sáng chế 7: Mol. Cell, 32, 503-518 (2008)

Tài liệu phi sáng chế 8: Genes Dev., 25, 485-498 (2011)

Tài liệu phi sáng chế 9: EMBO J., 32, 1990-2000 (2013)

Tài liệu phi sáng chế 10: Blood, 118, 6553-6561 (2011)

Tài liệu phi sáng chế 11: Cell Stem Cell, 11, 649-662 (2012)

Tài liệu phi sáng chế 12: Cell Stem Cell, 14, 68-80 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 13: Nature, 419, 624-629 (2002)

Tài liệu phi sáng chế 14: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, 11606-11611 (2003)

Tài liệu phi sáng chế 15: Asian Pac. J. Cancer Prev., 13, 3173-3178 (2012)

- Tài liệu phi sáng chế 16: Clin. Cancer Res., 19, 6556-6565 (2013)
- Tài liệu phi sáng chế 17: Cancer Cell, 18, 185-197 (2010)
- Tài liệu phi sáng chế 18: Hum. Pathol., 41, 1205-1209 (2010)
- Tài liệu phi sáng chế 19: BMC Cancer, 10, 524 (2010)
- Tài liệu phi sáng chế 20: Cancer, 118, 2858-2871 (2012)
- Tài liệu phi sáng chế 21: Mutat Res., 647, 21-29 (2008)
- Tài liệu phi sáng chế 22: Oncogen, 28, 843-853 (2009)
- Tài liệu phi sáng chế 23: Nat. Genet., 42, 181-185 (2010)
- Tài liệu phi sáng chế 24: FEBS Lett., 585, 3011-3014 (2011)
- Tài liệu phi sáng chế 25: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 2989-2994 (2012)
- Tài liệu phi sáng chế 26: FEBS Lett., 586, 3448-3451 (2012)
- Tài liệu phi sáng chế 27: Nature, 492, 108-112 (2012)
- Tài liệu phi sáng chế 28: Nat. Chem. Biol., 8, 890-896 (2012)
- Tài liệu phi sáng chế 29: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 109, 5028-5033 (2012)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất mới có trọng lượng phân tử thấp mà có hoạt tính EZH1 và/hoặc EZH2 và thể hiện tác dụng chống khối u.

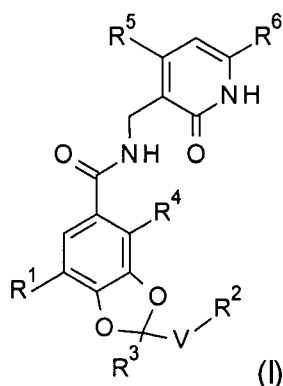
Giải pháp giải quyết vấn đề

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế cả EZH1 và hoạt tính EZH2 methyltransferaza. Hợp chất này có tác dụng chống ung thư với các bệnh ung thư phụ thuộc vào riêng EZH1, các bệnh ung thư phụ thuộc vào riêng EZH2, và các bệnh ung thư phụ thuộc vào cả EZH1 lẫn EZH2, và dùng để điều trị các bệnh ung thư này.

Sáng chế đề cập đến các giải pháp từ (1) đến (16) dưới đây:

(1) Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó

R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkoxy tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_1 - C_6 alkylcarbonyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkenyl, nhóm phenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng của nó, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có liên kết không bão hòa trong một phần của vòng và có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó

mỗi trong số nhóm phenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có liên kết không bão hòa trong một phần của vòng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm A được mô tả dưới đây,

V là liên kết đơn, nhóm C_1 - C_6 alkylen, hoặc nhóm oxy- C_1 - C_6 alkylen,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm bixyclo- C_5 - C_8 xycloalkyl, nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng

của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm vòng xoắn chứa hai vòng xoắn ngưng tụ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm dị vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh và vòng C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó mỗi nhóm trong số nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, nhóm bixyclo-C₅-C₈ xycloalkyl, nhóm có 5 hoặc 6 cạnh dị vòng béo, và nhóm vòng xoắn tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm C được mô tả dưới đây,

R³ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

R⁴ là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R⁵ là nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy,

R⁶ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

nhóm A bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm nhóm C₁-C₆ alkoxy, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh

(trong đó mỗi nhóm trong số nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm B được mô tả dưới đây),

nhóm B bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, và

nhóm C bao gồm nhóm hydroxy, nhóm formyl, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkylcarbonyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm C₁-C₆ alkylsulfonyl, -NR²⁰R²¹, nhóm C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, nhóm di-C₁-C₆ alkylamino-C₁-C₆ alkyl, và nhóm dị

vòng béo có từ 4 đến 6 cạnh có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh

(trong đó mỗi trong số R^{20} và R^{21} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm formyl, hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl).

(2) Hợp chất theo mục (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm phenyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng của nó, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh có liên kết không bão hòa trong một phần của vòng và tùy ý có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh.

(3) Hợp chất theo mục (1) hoặc (2) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm xyclopropyl, nhóm vinyl, nhóm axetylen, nhóm phenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm dihydropyranyl, hoặc nhóm thiazolyl.

(4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh có, trong vòng của nó, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó

mỗi trong số nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkylsulfonyl, nhóm C_1 - C_6 alkylamino, và nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino.

(5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

V là liên kết đơn hoặc nhóm metylen,

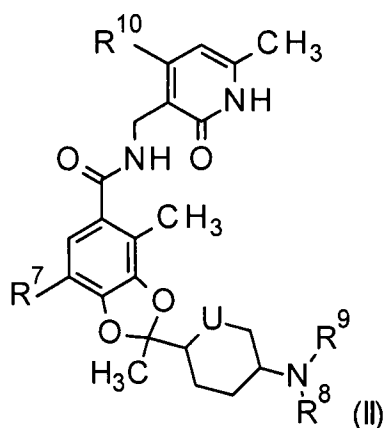
R^2 là nhóm metyl, nhóm xyclohexyl, nhóm tetrahydropyranyl, hoặc nhóm piperidyl, và

R^3 là nhóm metyl, trong đó

mỗi trong số nhóm xyclohexyl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm piperidyl có một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm metylamino, nhóm dimethylamino, và nhóm etylmethylamino.

(6) Hợp chất có công thức chung (II) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 2]



trong đó

R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm xyclopropyl;

mỗi trong số R^8 và R^9 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm metyl, hoặc nhóm etyl;

R^{10} là nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm metoxy; và

U là nguyên tử oxy hoặc CH₂.

(7) Một hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm sau đây hoặc muối được dụng của nó:

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-(1-ethyl-4-piperidyl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-N-[(6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-[trans-4-[N-ethyl(N-methyl)amino]cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[[cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[trans-4-(methylamino)cyclohexyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

4,7-dichloro-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-methyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

7-(cyclopenten-1-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-phenyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

7-(cyclohexen-1-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-vinyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-ethynyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

7-cyclopropyl-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid, và

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-ethyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid.

(8) Một hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm sau đây hoặc muối được dụng của nó:

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 (2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 (2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 4,7-diclo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-methyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,
 2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit, và
 2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-etyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit.

(9) Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(10) Chất ức chế hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(11) Thuốc điều trị khối u mà có khả năng điều trị khối u bằng cách ức chế hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2, thuốc điều trị này chứa hợp chất theo

mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(12) Thuốc chống khối u chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(13) Thuốc chống khối u theo mục (12), trong đó khối u là u lympho, u dạng que, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, hoặc ung thư gan.

(14) Thuốc điều trị khối u mà thể hiện sự biểu hiện quá mức EZH1 và/hoặc EZH2, thuốc điều trị này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(15) Thuốc điều trị khối u có đột biến EZH1 và/hoặc EZH2, thuốc điều trị này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(16) Thuốc điều trị khối u có đột biến phức chất SWI/SNF, thuốc điều trị này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8) hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Hiệu quả thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính ức chế EZH1 và/hoặc EZH2 tuyệt vời và ức chế sự phát triển của tế bào. Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó là hữu ích làm thuốc chống khối u, đặc biệt là, thuốc điều trị khối u như u lympho, các u dạng que, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, hoặc/và ung thư gan. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có tác dụng làm thuốc chữa các u mà có thể điều trị bằng cách ức chế hoạt tính enzym EZH1 và EZH2, bao gồm các u nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, "nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_1 - C_6 alkyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, isopentyl, nhóm 2-metylbutyl, nhóm neopentyl, nhóm 1-ethylpropyl, nhóm hexyl, isohexyl, và nhóm 4-methylpentyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl" là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, hoặc nhóm xyclohexyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_1 - C_6 alkoxy" đề cập đến nhóm C_1 - C_6 alkoxy được tạo nên từ nhóm C_1 - C_6 alkyl nêu trên. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentoxy, isopentoxy, nhóm 2-methylbutoxy, nhóm hexyloxy, và nhóm isohexyloxy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_1 - C_6 alkylcarbonyl" đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm carbonyl được thế bằng một nhóm C_1 - C_6 alkyl nêu trên. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm axetyl, nhóm etylcarbonyl, nhóm propylcarbonyl, và nhóm isopropylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_1 - C_6 alkylen" đề cập đến nhóm mà trong đó một nhóm C_1 - C_6 alkyl nêu trên tạo thành phần tử thế hóa trị hai. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm metylen, etylen, nhóm propylen, và nhóm butylen.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm oxy- C_1 - C_6 alkylen" đề cập đến nhóm mà trong đó một nhóm C_1 - C_6 alkylen nêu trên được thế bằng một nhóm oxy. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm oxymetylen và nhóm oxyetylen. Nhóm oxy liên kết với R^2 .

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_2 - C_6 alkenyl" đề cập đến nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm vinyl, nhóm alyl, nhóm 1-propenyl, nhóm isopropenyl, nhóm 2-metyl-1-propenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-

butenyl, nhóm 3-butenyl, nhóm 1-pentenyl, nhóm 1-hexenyl, nhóm 1,3-hexadienyl, và nhóm 1,5-hexadienyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm C_2-C_6 alkynyl” đề cập đến nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butylnyl, nhóm 2-butylnyl, nhóm 3-butylnyl, nhóm 1-etynyl-2-propynyl, nhóm 1-metyl-2-propynyl, nhóm 1-pentynyl, nhóm 1-hexynyl, nhóm 1,3-hexadiynyl, và nhóm 1,5-hexadiynyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm C_1-C_6 alkoxy- C_1-C_6 alkyl” đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm C_1-C_6 alkyl nêu trên được thế bằng một nhóm C_1-C_6 alkoxy nêu trên. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm metoxymetyl, nhóm etoxymetyl, nhóm propoxymetyl, nhóm isopropoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm etoxyetyl, nhóm propoxyetyl, và nhóm isopropoxyetyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl” đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm sulfonyl được thế bằng một nhóm C_1-C_6 alkyl nêu trên. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm metylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm propylsulfonyl, và nhóm isopropylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm di- C_1-C_6 alkylamino- C_1-C_6 alkyl” đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm C_1-C_6 alkyl nêu trên được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C_1-C_6 alkyl nêu trên. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm dimetylaminometyl, nhóm dimetylaminooetyl, và nhóm dimetylaminopropyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm C_3-C_6 xycloalkenyl” là nhóm xyclopropenyl, nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl, hoặc nhóm xyclohexenyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” đề cập đến nhóm thu được từ hợp chất đơn vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử mà mỗi trong số chúng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh ngoài cacbon là các nguyên tử tạo vòng.

Các ví dụ về nó bao gồm nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm triazinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, và nhóm pyridazinyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm dị vòng béo” đề cập đến nhóm thu được từ hợp chất đơn vòng béo có từ 3 đến 6 cạnh có vòng no và chứa 1 hoặc 2 nguyên tử mà mỗi trong số đó độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh ngoài cacbon là các nguyên tử tạo vòng. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm oxiranyl, nhóm aziridinyl, nhóm thiiranyl, nhóm oxetanyl, nhóm azetidiny, nhóm thietanyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm tetrahydrothiophenyl, nhóm tetrahydropyranly, nhóm piperazinyl, nhóm tetrahydrothiopyranly, nhóm morpholino, nhóm morpholinyl, và nhóm piperidinyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm dị vòng béo tùy ý có liên kết không bão hòa trong một phần của vòng” đề cập đến nhóm thu được từ hợp chất đơn vòng béo có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa liên kết đôi trong vòng của nó và chứa 1 hoặc 2 nguyên tử mà mỗi trong số đó độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh ngoài cacbon là các nguyên tử tạo vòng. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm dị vòng béo nêu trên, nhóm aziriny, nhóm oxireny, nhóm thiireny, nhóm dihydropyrrolyl, nhóm dihydrofuranyl, nhóm dihydrothiophenyl, nhóm dihydropyranly, nhóm tetrahydropyridinyl, và nhóm dihydrothiopyranly.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm bixyclo- C_5 - C_8 xycloalkyl” đề cập đến nhóm thu được từ hợp chất hydrocacbon béo trong đó hai vòng xycloalkyl có chung hai nguyên tử. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm bixyclo[1.1.1]pentyl, nhóm bixyclo[2.1.0]pentyl, nhóm bixyclo[2.1.1]hexyl, nhóm norbornanyl, và nhóm bixyclo[2.2.2]octanyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm vòng xoắn” đề cập đến nhóm thu được từ hợp chất vòng trong đó nhóm dị vòng béo nêu trên và/hoặc vòng C_3 - C_6

xycloalkyl nêu trên được liên kết bằng cách có chung một nguyên tử và không có liên kết thông qua bất kỳ cầu nối nào khác. Các ví dụ về nó bao gồm nhóm spiro[3.3]heptanyl và nhóm azaspiro[3.3]heptanyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "khối u" không bị giới hạn ở các khối u ác tính và bao gồm tất cả các loại khối u, ví dụ, ung thư biểu mô, ung thư mô liên kết, và các khối u lành tính. Đặc biệt, các khối u ác tính còn được gọi là "bệnh ung thư".

Trong bản mô tả này, "hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2" có nghĩa là hoạt tính enzym mà EZH1 và/hoặc EZH2 có và đưa các nhóm metyl vào lysin 27 của histon H3.

Trong bản mô tả này, "sự biểu hiện quá mức EZH1 và/hoặc EZH2" có nghĩa là mức độ biểu hiện của protein EZH1 và/hoặc protein EZH2 được tăng lên bởi hoạt tính phiên mã gen được tăng cường, sự dịch mã được đẩy mạnh, sự phân giải protein bị ngăn chặn, quá trình ổn định protein được cải thiện, v.v..

Trong bản mô tả này, cụm từ "có đột biến EZH1 và/hoặc EZH2" có nghĩa là đột biến tồn tại trong chuỗi nucleotit và/hoặc chuỗi axit amino của EZH1 và/hoặc EZH2. Ví dụ, các đột biến soma trong tyroxin 641, alanin 677, và alanin 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G, và A687V) của EZH2 đã được tìm thấy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "phức chất SWI/SNF" có nghĩa là phức hợp yếu tố chuyển hóa cấu trúc nhiễm sắc thể mà hoạt động một cách đối kháng trên PRC2. Phức chất SWI/SNF kiểm soát các hoạt động cần thiết cho sự tồn tại của tế bào, như sự phiên mã ADN, sự sao chép, và sửa chữa bằng cách thay đổi cấu trúc nucleosom theo cách phụ thuộc vào ATP.

Trong bản mô tả này, cụm từ "có đột biến phức chất SWI/SNF" có nghĩa là đột biến tồn tại trong chuỗi nucleotit và/hoặc chuỗi axit amino của tiểu đơn vị cấu tạo nên phức chất SWI/SNF. Các đột biến phức chất SWI/SNF được biết đến là các đột biến bất hoạt ở các bệnh ung thư. Ví dụ, các khối u dạng que có đột biến mất đoạn trong tiểu đơn vị SNF5 đã được biết đến.

Tiếp theo, mỗi phần tử thế được ưu tiên trong công thức chung (I) sẽ được mô tả.

R^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm xyclopropyl, nhóm vinyl, nhóm axetylen, nhóm phenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm dihydropyranyl, hoặc nhóm thiazolyl, tốt hơn nữa là nguyên tử brom, nguyên tử clo, hoặc nhóm methyl.

V tốt hơn là liên kết đơn hoặc nhóm methylen, tốt hơn nữa là liên kết đơn.

R^2 tốt hơn là nhóm methyl, nhóm N-etyl-piperidinyl, nhóm N-etylsulfonyl-piperidinyl, nhóm dimethylamino-tetrahydropyranyl, nhóm methylamino-xyclohexyl, nhóm dimethylamino-xyclohexyl, hoặc nhóm etyl(metyl)amino-xyclohexyl.

R^3 tốt hơn là nhóm methyl.

Theo tổ hợp được ưu tiên của V, R^2 , và R^3 , V là liên kết đơn, R^2 là nhóm dimethylamino-xyclohexyl, và R^3 là nhóm methyl.

R^4 tốt hơn là nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nhóm methyl.

R^5 tốt hơn là nhóm methyl, nhóm etyl, hoặc nhóm metoxy.

R^6 tốt hơn là nhóm methyl.

Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể tạo thành muối được dụng, nếu muốn. Muối được dụng là muối mà không có độc tính đáng kể và có thể được dùng làm dược chất. Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế có thể tạo thành muối bằng phản ứng với axit khi có nhóm bazơ.

Các ví dụ về muối trên cơ sở nhóm bazơ bao gồm: các hydrohalogenua như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua, và hydroiodua; các muối axit vô cơ như nitrat, peclorat, sulfat, và phosphat; các C_1 - C_6 alkylsulfonat như metansulfonat, triflometansulfonat, và etansulfonat; các arylsulfonat như benzensulfonat và p-toluenesulfonat; các muối axit hữu cơ như axetat, malat, fumarat, succinat, xitrat, ascorbat, tartrat, oxalat, adipat, và maleat; và các muối

axit amin như muối glyxin, muối lysin, muối arginin, muối ornithin, glutamat, và aspartat.

Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc muối của nó, khi để trong không khí hoặc được kết tinh lại, có thể kết hợp với (các) phân tử nước để tạo thành hydrat. Hydrat này cũng được bao hàm trong muối của sáng chế.

Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc muối của nó, khi được để trong dung môi hoặc được kết tinh lại, có thể hấp phụ một loại dung môi nhất định để tạo thành solvat. Solvat này cũng được bao hàm trong muối của sáng chế.

Sáng chế còn bao hàm hợp chất mà dùng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm của sáng chế và được chuyển hóa thành hợp chất (1) bằng phản ứng với enzym, axit dạ dày, hoặc tương tự trong các điều kiện sinh lý *in vivo*, tức là, "hợp chất tiền dược chất được dụng" mà được chuyển hóa thành hợp chất (1) bằng cách oxy hóa, khử, thủy phân nhờ enzym, v.v., hoặc được chuyển hóa thành hợp chất (1) bằng cách thủy phân, v.v., bằng axit dạ dày hoặc tương tự.

Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất (1) chứa nhóm amino có thể bao gồm các hợp chất trong đó nhóm amino này được axyl hóa, alkyl hóa, hoặc phosphoryl hóa (ví dụ như, các hợp chất trong đó nhóm amino này được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxoln-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, hoặc tert-butyl hóa). Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất (1) chứa nhóm hydroxy bao gồm các hợp chất trong đó nhóm hydroxy này được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc borat hóa (ví dụ như, các hợp chất trong đó nhóm hydroxy được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimethylaminometylcarbonyl hóa). Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất (1) chứa nhóm carboxy bao gồm các hợp chất trong đó nhóm carboxy được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ như, các hợp chất trong đó nhóm carboxy này được este hóa etyl, este hóa phenyl, este hóa carboxymetyl, este hóa dimethylaminometyl,

este hóa pivaloyloxymetyl, este hóa etoxycarbonyloxyetyl, amit hóa, hoặc metylamit hóa).

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất (1) bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế còn bao gồm hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (1) trong các điều kiện sinh lý như được mô tả trong tài liệu: "Iyakuhin No Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals in English)", Vol. 7, Bunshi Sekkei (Molecular Design in English), Hirokawa-Shoten Ltd., 1990, pp. 163-198.

Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể.

Đối với hợp chất theo sáng chế, tất cả các chất đồng phân của nó và các hỗn hợp của các chất đồng phân này được thể hiện bởi công thức duy nhất, tức là, công thức chung (I). Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân này và cả các hỗn hợp của các chất đồng phân này ở các tỉ lệ tùy ý.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành hợp chất đó. Các ví dụ về các chất đồng vị nguyên tử này bao gồm đơtori (^2H), triti (^3H), iot-125 (^{125}I), và cacbon-14 (^{14}C). Hợp chất có thể được đánh dấu bằng các chất đồng vị phóng xạ như triti (^3H), iot-125 (^{125}I), hoặc cacbon-14 (^{14}C). Hợp chất được đánh dấu bằng các chất đồng vị phóng xạ là hữu ích làm thuốc chữa bệnh hoặc thuốc phòng bệnh, chất phản ứng trong nghiên cứu (ví dụ, chất phản ứng thử nghiệm), và thuốc chẩn đoán bệnh (ví dụ, thuốc chẩn đoán hình ảnh *in vivo*). Tất cả các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, không nhất thiết là phóng xạ hay không.

Tác dụng ức chế hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2 theo sáng chế có thể được đánh giá bằng, ví dụ, các phương pháp của các ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 3.

Hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào của hợp chất theo sáng chế có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm sự ức chế quá trình

phát triển thường được dùng bởi người có trình độ trong lĩnh vực này. Ví dụ, hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào có thể được đánh giá bằng phương pháp của ví dụ thử nghiệm 4.

Hoạt tính chống khối u *in vivo* có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm sự ức chế quá trình phát triển thường được người có trình độ trong lĩnh vực này sử dụng. Ví dụ, hoạt tính chống khối u *in vivo* có thể được đánh giá bằng các phương pháp của các ví dụ thử nghiệm từ 5 đến 8.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị các khối u. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị, ví dụ, u lympho, các khối u dạng que, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, hoặc ung thư gan.

EZH1 và/hoặc EZH2 được cho rằng liên quan đến sự phát triển của bệnh ung thư, sự sống sót, v.v.. Bởi vậy, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được dùng cho các khối u mà thể hiện mức độ biểu hiện gia tăng của EZH1 và/hoặc EZH2, và/hoặc các khối u có đột biến trong EZH1 và/hoặc EZH2.

Các khối u ở tuyến tiền liệt, vú, dạ dày, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, thận, hoặc đầu và cổ được biết đến là các khối u mà thể hiện mức độ biểu hiện gia tăng của EZH1 và/hoặc EZH2.

Sự gia tăng mức độ biểu hiện của EZH1 và/hoặc EZH2 có thể được khẳng định bằng cách kiểm tra mức độ biểu hiện hoặc tương tự của EZH1 và/hoặc EZH2 trong mô thử nghiệm (ví dụ, thu được bằng cách lấy máu hoặc sinh thiết) của bệnh nhân bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này chẳng hạn như thấm Western, ELISA, thấm Northern, định lượng PCR, phân tích sử dụng nhuộm hóa miễn dịch chip ADN, v.v., hoặc tiếp cận bệnh lý.

Sự có mặt của đột biến ở EZH1 và/hoặc EZH2 có thể được khẳng định bằng cách kiểm tra chuỗi nucleotit của ADN hệ gen.

Phức chất SWI/SNF hoạt động đối kháng với PRC2. Bởi vậy, PRC2 được cho là có tác động mạnh ở các bệnh ung thư liên quan đến đột biến mất đoạn

trong tiêu đơn vị của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong điều trị các bệnh ung thư này.

Sự có mặt của đột biến trong phức chất SWI/SNF có thể được khẳng định bằng cách kiểm tra chuỗi nucleotit của ADN hệ gen.

Các khối u dạng que liên quan đến đột biến mất đoạn trong tiêu đơn vị SNF5 được biết đến là các khối u có đột biến phức chất SWI/SNF.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với thuốc chống khối u bổ sung. Các ví dụ về nó bao gồm các kháng sinh chống khối u, các thành phần thực vật chống khối u, BRM (chất điều chỉnh đáp ứng sinh học), các hormon, các vitamin, các kháng thể chống khối u, các thuốc đích phân tử, và các thuốc chống khối u khác.

Cụ thể hơn, các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm: các chất alkyl hóa như mù tạt nitơ, mù tạt nitơ N-oxit, và clorambuxil; các chất alkyl hóa aziridin như carboquon và thiotepa; các chất alkyl hóa epoxit như dibrommanitol và dibromdulxitol; các chất alkyl hóa nitrosoure như carmustin, lomustin, semustin, nimustin hydroclorua, streptozoxin, clozotoxin, và ranimustin; và các chất khác như busulfan, improsulfan tosylat, và dacarbazin.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa khác nhau bao gồm: các chất chống chuyển hóa purin như 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, và thioinosin; các chất chống chuyển hóa pyrimidin như flouraxil, tegafur, tegafur uraxil, carmofur, doxifluridin, broxuridin, xytarabin, và enoxitabin; và các chất chống folat như metotrexat và trimetrexat.

Các ví dụ về các kháng sinh chống ung thư bao gồm: kháng sinh chống ung thư antraxyclin như mitomycin C, bleomycin, peplomycin, daunorubixin, aclarubixin, doxorubixin, pirarubixin, THP-adriamycin, 4'-epidoxorubixin, và epirubixin; và các chất khác như cromycin A3 và actinomycin D.

Các ví dụ về các thành phần thực vật chống khối u bao gồm: các alkaloit vinca như vindesin, vincristin, và vinblastin; các taxan như paclitaxel và docetaxel; và các epipodophyllotoxin như etoposít và teniposit.

Các ví dụ về BRM bao gồm các yếu tố gây hoại tử khối u và indometaxin.

Các ví dụ về các hormon bao gồm hydrocortison, dexametason, methylprednisolon, prednisolon, prasteron, betametason, triamcinolon, oxymetolon, nandrolon, metenolon, fosfestrol, etynyl estradiol, clormadinon, và medroxyprogesteron.

Các ví dụ về các vitamin bao gồm vitamin C và vitamin A.

Các ví dụ về các kháng thể chống khối u và các thuốc đích phân tử bao gồm trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevaxizumab, infliximab, imatinib mesylat, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, và sorafenib.

Các ví dụ về các thuốc chống khối u khác bao gồm xisplatin, carboplatin, oxaliplatin, tamoxifen, camptothecin, ifosfamid, cyclophosphamid, melphalan, L-asparaginaza, axeglaton, sizofiran, picibanil, procarbazin, pipobroman, neocarzinostatin, hydroxyure, ubenimex, và krestin.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được dùng theo nhiều dạng. Các ví dụ về các dạng bào chế bao gồm viên nén, viên nang, hạt, nhũ tương, thuốc viên, thuốc bột, và xirô (dung dịch) cho đường uống và thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, hoặc dùng trong phúc mạc), dịch truyền nhỏ giọt, và thuốc đạn (dùng đường trực tràng) để dùng đường tiêm. Ngoài các thành phần hoạt tính, các chế phẩm khác nhau này có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường sử dụng các chất phụ gia mà có thể thường được sử dụng trong các lĩnh vực kỹ thuật bào chế dược phẩm như các tá dược, các chất kết dính, các chất gây rã, các chất làm trơn, các thuốc giảm đau, các chất hòa tan, các chất tạo huyền phù, và các chất bao ngoài.

Để sử dụng ở dạng viên nén, các ví dụ về các chất mang mà có thể được dùng bao gồm: các tá dược như lactoza, sacaroza, natri clorua, glucoza, ure, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, tinh thể xenluloza, và axit silixic; chất kết dính như nước, etanol, propanol, xi-rô đơn giản, các dung dịch glucoza, các dung dịch tinh bột, các dung dịch gelatin, carboxymetylxenluloza, sen-lắc, metylxenluloza, kali photphat và polyvinylpyrrolidon; các chất gây rã như tinh bột khô, natri alginat, bột agar, bột laminaran, natri bicarbonat, canxi cacbonat, este axit béo polyoxyetylen sorbitan, natri lauryl sulfat, monoglyxerit stearat, tinh bột và đường lactoza; các chất ức chế tan rã như sacaroza, stearin, bơ ca cao, dầu hydro hóa; chất thúc đẩy hấp thụ như muối amoni bậc bốn và natri lauryl sulfat; các chất dưỡng ẩm như glyxerin và tinh bột; các chất hấp phụ như tinh bột, lactoza, cao lanh, bentonit, và axit silixic dạng keo; và các chất làm trơn như bột talc tinh khiết, stearat, bột axit boric, và polyetylen glycol. Ngoài ra, các viên nén được bọc theo cách thông thường, ví dụ, viên nén bao đường, viên nén bọc gelatin, viên nén bọc ruột, viên nén bao phim, viên nén hai lớp, và viên nén nhiều lớp có thể được bào chế, nếu cần thiết.

Để sử dụng ở dạng viên tròn, các ví dụ về các chất mang mà có thể được dùng bao gồm: các tá dược như glucoza, lactoza, bơ ca cao, tinh bột, dầu thực vật được hydro hóa, cao lanh, và bột talc; các chất kết dính như bột gôm arabic, tragacan dạng bột, gelatin, và etanol; và các chất gây rã như laminaran và thạch.

Để sử dụng ở dạng viên đạn, các chất mang thông thường đã được biết đến trong lĩnh vực này có thể được sử dụng rộng rãi. Các ví dụ về nó bao gồm polyetylen glycol, bơ ca cao, các rượu cao hơn, các este của các rượu cao hơn, gelatin, và glyxerit tổng hợp.

Để sử dụng dưới dạng thuốc tiêm, các dung dịch, các nhũ tương, hoặc các huyền phù có thể được sử dụng. Các dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù này tốt hơn là được tiệt trùng và điều chỉnh để đẳng trương với máu. Dung môi bất kỳ mà có thể được dùng làm chất pha loãng trong y tế có thể được sử dụng mà không bị giới hạn trong việc sản xuất các dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù

này. Các ví dụ về nó bao gồm nước, etanol, propylen glycol, rượu isostearyl được etoxy hóa, rượu isostearyl được polyoxyl hóa, và các este axit béo polyoxyetylen sorbitan. Trong trường hợp này, mỗi chế phẩm có thể chứa muối thông thường, glucoza, hoặc glyxerin với lượng đủ để điều chế dung dịch đẳng trương. Ngoài ra, mỗi chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan thông thường, chất đệm, chất làm nhũ, và tương tự.

Các chế phẩm này có thể còn chứa chất tạo màu, chất bảo quản, chất tạo mùi thơm, chất tạo vị, chất làm ngọt, và tương tự, nếu cần thiết, và có thể chứa cả dược phẩm bổ sung.

Lượng hợp chất thành phần hoạt tính chứa trong mỗi chế phẩm này là không bị giới hạn cụ thể và được chọn một cách phù hợp trong phạm vi rộng. Dược phẩm này thường chứa hợp chất với lượng từ 0,5 đến 70% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 30% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng chế phẩm.

Lượng hợp chất được dùng khác nhau dựa trên các triệu chứng, độ tuổi, v.v. của bệnh nhân (động vật máu nóng, đặc biệt là người). Liều dùng hàng ngày theo đường uống đối với người trưởng thành 2000mg (tốt hơn là 100mg) là giới hạn trên và 0,1mg (tốt hơn là 1mg, tốt hơn nữa là 10mg) là giới hạn dưới và tốt hơn là được dùng từ một đến 6 lần trong 1 ngày theo các triệu chứng.

Phương pháp điều chế

Tiếp theo, phương pháp điển hình để điều chế hợp chất có công thức chung (I) sẽ được mô tả. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế khác nhau. Phương pháp điều chế được thể hiện dưới đây được đưa ra với mục đích minh họa. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn bởi ví dụ này.

Hợp chất có công thức chung (I) và các chất trung gian để điều chế nó có thể được điều chế thông qua việc sử dụng các phản ứng đã được biết đến trong lĩnh vực này như được mô tả dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp điều chế khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực này có tính đến đặc tính hóa học của phần khung và các phân tử thế của nó. Các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này là các phương pháp được mô tả trong, ví dụ, tài liệu: "Organic Functional Group Preparations", 2nd ed., Academic Press, Inc., 1989 và "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989.

Tùy thuộc vào loại (các) nhóm chức có trong hợp chất, (các) nhóm chức trong nguyên liệu bắt đầu hoặc chất trung gian có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ phù hợp, hoặc có thể được thay thế bằng nhóm mà có thể đã được chuyển hóa thành nhóm chức. Cách tiếp cận này có thể là hữu hiệu cho kỹ thuật điều chế.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ như vậy bao gồm nhóm amino, nhóm hydroxy, và nhóm carboxy. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ của chúng bao gồm các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu: T.W. Greene and P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (4th ed., 2006)."

Nhóm bảo vệ hoặc nhóm mà có thể đã được chuyển hóa thành nhóm chức có thể được chọn một cách phù hợp để sử dụng theo các điều kiện phản ứng của mỗi phương pháp điều chế để điều chế hợp chất.

Theo phương pháp đó, phản ứng có thể được thực hiện sau khi kết hợp nhóm này vào, tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ hoặc chuyển hóa thành nhóm mong muốn theo yêu cầu để thu được hợp chất mong muốn.

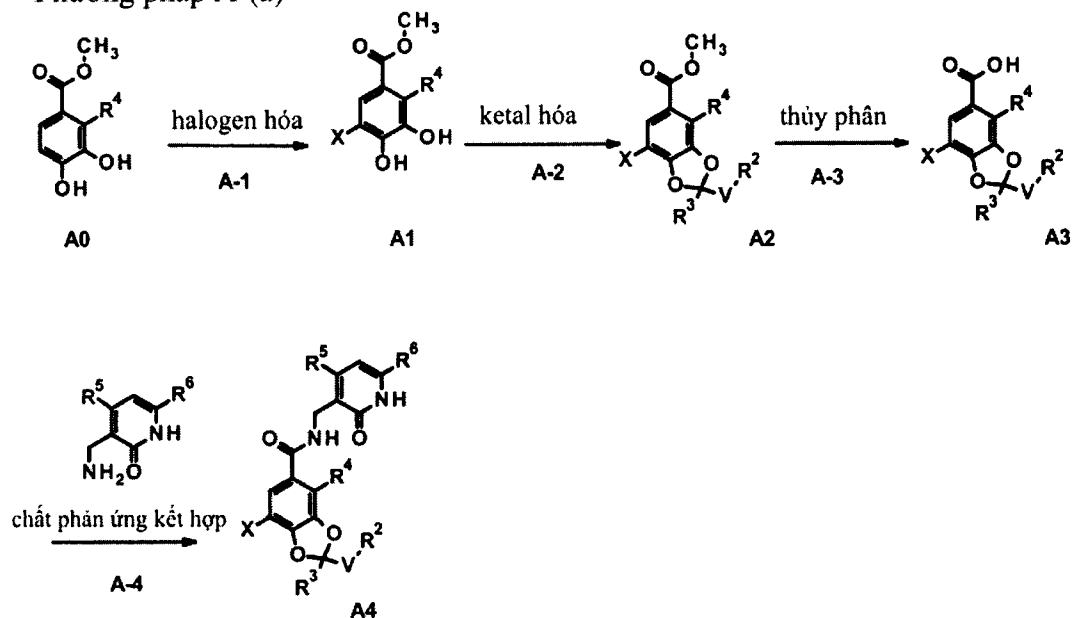
Tiền dược chất của hợp chất có thể được điều chế bằng cách, như trong trường hợp nhóm bảo vệ nêu trên, kết hợp nhóm cụ thể vào nguyên liệu bắt đầu hoặc chất trung gian, hoặc bằng cách thực hiện phản ứng sử dụng hợp chất thu được. Phản ứng để điều chế tiền dược chất có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như quá trình este hóa, amit hóa, loại nước, hoặc hydro hóa thông thường.

Sau đây, các phương pháp điều chế các hợp chất sẽ được mô tả. Tuy nhiên, phương pháp điều chế theo sáng chế là không bị giới hạn ở các phương pháp được mô tả dưới đây bằng bất kỳ cách nào.

Phương pháp A-(a) là phương pháp bao gồm: halogen hóa hợp chất (A0) bằng bước A-1; sau đó ketal hóa hợp chất A1 thu được để điều chế hợp chất (A2) (bước A-2); thủy phân tiếp hợp chất (A2) bằng bước A-3; và sau đó amit hóa hợp chất thu được (A3) bằng bước A-4 sử dụng chất ngưng tụ để điều chế hợp chất (A4).

[Công thức 3]

Phương pháp A-(a)



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Bước A-1 (phản ứng halogen hóa):

(1) Clo hóa:

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A0) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt với lượng bằng hoặc lượng dư chất clo hóa trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A1) ($\text{X} = \text{Cl}$). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến

60°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, axetonitril, tetrahydrofuran, etyl axetat, axit axetic, diclometan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất clo hóa bao gồm sulfuryl clorua, N-closucxinimit (NCS), và clo. Từ 1 đến 2 đương lượng chất phụ gia như p-anisol có thể được dùng để tránh các sản phẩm phụ và nâng cao hiệu suất.

(2) Brom hóa:

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A0) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của lượng bằng hoặc lượng dư chất brom hóa trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất A1 (X = Br). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm tetrahydrofuran, etyl axetat, axit axetic, diclometan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất brom hóa bao gồm N-bromosucxinimit (NBS) và brom. Lượng bằng hoặc lượng dư chất phụ gia như p-anisol có thể được dùng để tránh các sản phẩm phụ và nâng cao hiệu suất.

Bước A-2 (phản ứng ketal hóa):

(1) Trong trường hợp sử dụng keton:

Bước này bao gồm gia nhiệt hợp chất (A1) đến hồi lưu trong thời gian từ 1 đến 72 giờ trong các điều kiện hồi lưu sử dụng từ 0,01 đến 0,5 đương lượng chất xúc tác axit trong dung môi trơ với phản ứng, trong khi dehydro hóa hợp chất này sử dụng thiết bị Dean-Stark hoặc tương tự để thu được hợp chất (A2). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách gia nhiệt hợp chất (A1) để hồi lưu ở nhiệt độ từ 80 đến 120°C trong thời gian từ 3 đến 24 giờ sử dụng từ 0,1 đến 0,3 đương lượng chất xúc tác axit, trong khi loại nước cho hợp chất này sử dụng thiết bị Dean-Stark hoặc tương tự. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về

dung môi bao gồm benzen, toluen, và xylen. Các ví dụ về chất xúc tác axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit p-toluensulfonic, và montmorillonit K10.

(2) Trong trường hợp sử dụng dẫn xuất axetylen:

Phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện được trình bày trong tài liệu sau: (Ming Li et al., J. Org. Chem., 73, 8658-8660 (2008)). Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A1) trong thời gian từ 1 đến 24 giờ trong các điều kiện gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư dẫn xuất axetylen và từ 0,01 đến 0,3 đương lượng chất xúc tác Ru trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A2). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 60 đến 150°C trong thời gian từ 1 đến 6 giờ sử dụng từ 0,01 đến 0,1 đương lượng chất xúc tác Ru. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm benzen, toluen, và xylen. Các ví dụ về chất xúc tác Ru bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trirutheni(0) dodecacarbonyl. Sản phẩm này có thể thu được với hiệu suất tốt ngay cả từ dẫn xuất axetylen phản ứng thấp bằng cách sử dụng từ 0,01 đến 0,5 đương lượng phối tử phosphin. Các ví dụ về phối tử phosphin được dùng trong phản ứng này bao gồm triphenylphosphin, (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin (JohnPhos), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (RuPhos), và 5-(di-tert-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'H-[1,4']bipyrazol (BippyPhos). Chất xúc tác Ru và mỗi phối tử có thể được mua từ Sigma-Aldrich Co., Strem Chemicals Inc., v.v..

Bước A-3 (thủy phân):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A2) trong thời gian từ 3 đến 96 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư dung dịch kiềm chứa nước trong dung môi để thu được hợp chất (A3). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 60°C trong thời gian từ 3 đến 48 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không ức chế phản ứng. Các ví dụ về nó bao gồm

metanol, etanol, tetrahydrofuran, dimetoxietan, axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về kiềm bao gồm các bazơ vô cơ như lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit.

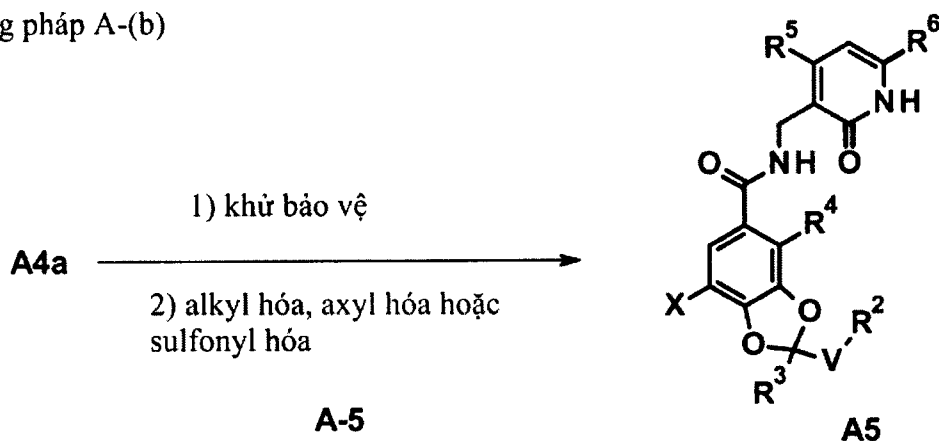
Bước A-4 (phản ứng amit hóa):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A3) trong thời gian từ 1 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư amin tương ứng và chất ngưng tụ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A4). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 120°C trong thời gian từ 1 đến 8 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm dixyclocarbodiimide (DCC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), và 1,1'-carbonyldiimidazol. Việc sử dụng chất phụ gia có thể được ưu tiên cho phản ứng này. Các ví dụ về chất phụ gia bao gồm N-hydroxysuccinimide (HOSu), 1-hydroxybenzotriazol (HOBT), và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt). Ngoài ra, bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, hoặc bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, hoặc natri hydroxit có thể làm cho tiến trình của phản ứng này diễn ra thuận lợi.

Phương pháp A-(b) là phương pháp liên quan đến việc loại bỏ nhóm bảo vệ cho nhóm amino có trong R² hoặc R³ trong hợp chất (A4a) trong đó nhóm amino có trong R² hoặc R³ của hợp chất (A4) được tổng hợp theo phương pháp A-(a) có nhóm bảo vệ, và sau đó tiến hành alkyl hóa, axyl hóa, sulfonyl hóa, hoặc tương tự để điều chế hợp chất (A5) (bước A-5). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này, các bước này có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (A2) được trải qua bước A-5 đầu tiên, tiếp theo là bước A-3 (thủy phân) và bước A-4 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 4]

Phương pháp A-(b)



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Bước A-5

(1) Loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino:

(Trong trường hợp nhóm Boc)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A4a) chứa nhóm Boc trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của axit trong dung môi trơ với phản ứng để thu được amin. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan, 1,4-dioxan, etyl axetat, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, và axit trifloaxetic.

(Trong trường hợp nhóm Cbz)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A4a) chứa nhóm Cbz trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ trong môi trường hydro được làm nguội hoặc được gia nhiệt trong sự có mặt của chất xúc tác khử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được amin. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong

phòng đến 40°C trong thời gian từ 0,5 đến 6 giờ trong môi trường hydro. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất xúc tác khử bao gồm paladi-cacbon, Raney niken, platin-cacbon, và platin oxit.

(2) Alkyl hóa, axyl hóa, hoặc sulfonyl hóa:

(Alkyl hóa)

Bước này bao gồm khuấy amin thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư tương ứng alkyl halogenua hoặc axit dialkylsulfuric trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A5). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở 0°C đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, N,N-dimetylformamit, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ bao gồm hữu cơ các bazơ như trietylamin và diisopropyletylamin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Theo cách khác, lượng bằng hoặc lượng dư aldehyt và keton tương ứng có thể được bổ sung vào amin thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong dung môi trơ với phản ứng, và hỗn hợp này có thể được khuấy trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của chất khử để thu được hợp chất A5. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất khử bao gồm natri xyanoborohydrua, natri triaxetoxyborohydrua, và natri borohydrua. Theo cách khác, chất xúc tác khử

như paladi-cacbon, Raney niken, platin-cacbon, hoặc platin oxit có thể được dùng thay cho chất khử trong môi trường hydro.

(Axyl hóa)

Bước này bao gồm khuấy amin thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư tương ứng axyl clorua hoặc carboxylic anhydrit trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A5). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 6 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ bao gồm hữu cơ các bazơ như trietylamin và diisopropyletylamin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

(Sulfonyl hóa)

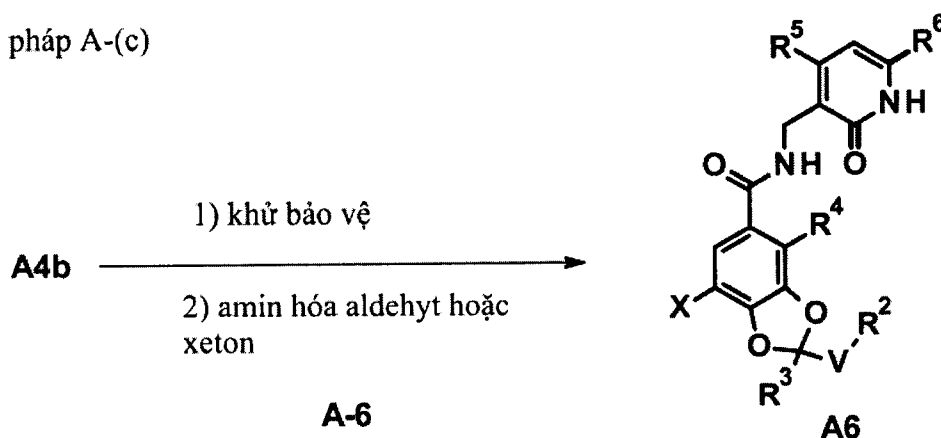
Bước này bao gồm khuấy amin thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư tương ứng sulfonyl clorua hoặc sulfonic anhydrit trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất A5. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 6 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ bao gồm hữu cơ các bazơ như trietylamin và diisopropyletylamin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Phương pháp A-(c) là phương pháp bao gồm loại bỏ nhóm bảo vệ (nhóm ketal) cho nhóm carbonyl có trong R² hoặc R³ trong hợp chất (A4b) trong đó nhóm carbonyl có trong R² hoặc R³ của hợp chất (A4) được tổng hợp theo

phương pháp A-(a) có nhóm bảo vệ (nhóm ketal), và sau đó thực hiện amin hóa khử hoặc tương tự sử dụng amin để điều chế hợp chất (A6). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này, các bước có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (A2) được trải qua bước A-6 đầu tiên, tiếp theo là bước A-3 (thủy phân) và bước A-4 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 5]

Phương pháp A-(c)



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Bước A-6

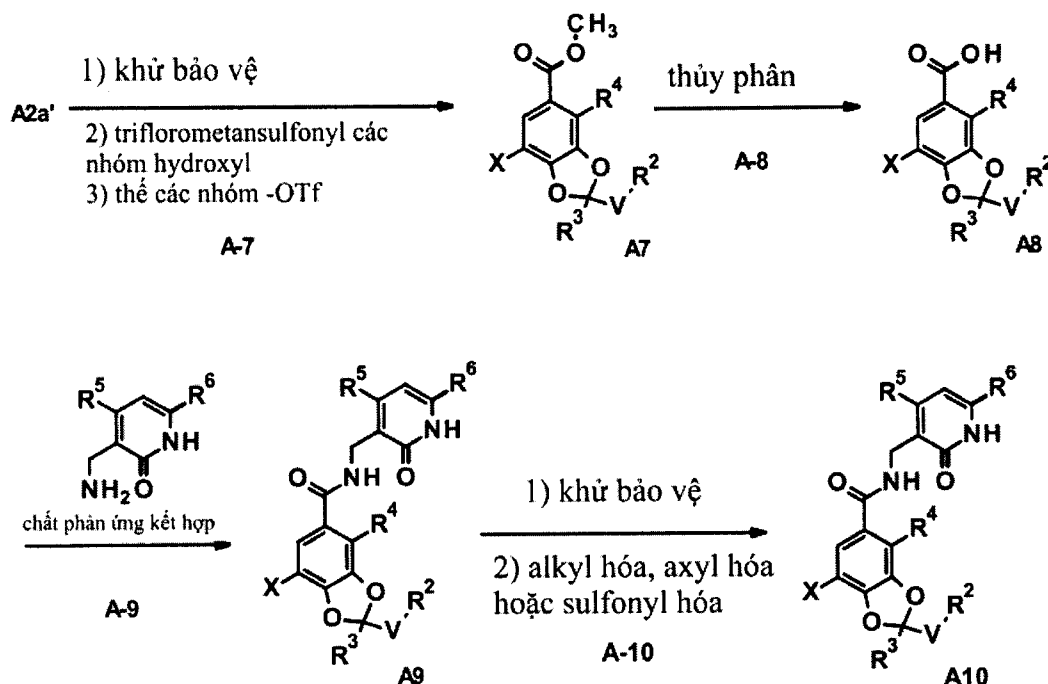
(1) Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A4b) chứa nhóm carbonyl được bảo vệ bằng ketal trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của lượng xúc tác đối với lượng dư của axit trong dung môi hệ nước trơ với phản ứng để thu được hợp chất carbonyl. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi hệ nước được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không kìm hãm phản ứng. Các ví dụ về nó có thể bao gồm các dung môi hệ nước như metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic, và pyridin p-toluensulfonat.

(2) Bước này bao gồm bổ sung lượng bằng hoặc lượng dư amin bậc một hoặc bậc hai tương ứng vào hợp chất carbonyl thu được ở bước trên trong dung môi trơ với phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của chất khử để thu được cả hợp chất (A6). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất khử bao gồm natri xyanoborohydrua, natri triaxetoxymorohydrua, và natri borohydrua. Theo cách khác, chất xúc tác khử như paladi-cacbon, Raney niken, platin-cacbon, hoặc platin oxit có thể được dùng thay cho chất khử trong môi trường hydro.

Phương pháp A-(d) là phương pháp bao gồm loại bỏ nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy trong R^2 trong hợp chất (A2a') trong đó nhóm hydroxy trong R^2 của hợp chất (A2) được tổng hợp theo phương pháp A-(a) có nhóm bảo vệ, và triflometansulfonyl hóa nhóm hydroxy, tiếp theo là kết hợp phần tử thế bằng phản ứng thế tiếp theo. Sau khi kết hợp phần tử thế, bước A-8 (thủy phân este) và bước A-9 (amit hóa) có thể được thực hiện để điều chế hợp chất (A9). Nếu R^2 chứa nhóm amino được bảo vệ, việc loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm amino và phản ứng tiếp theo như alkyl hóa, axyl hóa, hoặc sulfonyl hóa có thể được thực hiện theo cách giống như trong phương pháp A-(b).

[Công thức 6]

Phương pháp A-(d)



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Bước A-7

(1) Loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy

(Trong trường hợp nhóm tetrahydropyranyl (THP), nhóm 1-etoxyetyl, nhóm metoxymetyl, nhóm metoxyetoxymetyl, hoặc tương tự)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất ($A2a'$) chứa nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nêu trên trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của lượng xúc tác đối với lượng dư axit trong dung môi để thu được hợp chất rượu. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không ức chế phản ứng. Các ví dụ về nó có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit

clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic, và pyridin p-toluensulfonat.

(Trong trường hợp nhóm silyl)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A2a') chứa nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm silyl trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng khử silyl trong dung môi để thu được hợp chất rượu. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không ức chế phản ứng. Các ví dụ về nó có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng khử silyl bao gồm các axit, tetrabutyl amoni florua (TBAF), hydro florua, và pyridin hydroflorua. Các ví dụ về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic, và axit trifloaxetic. Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng lượng xúc tác của axit này.

(2) Bước này bao gồm khuấy hợp chất rượu thu được ở bước trên trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng triflometansulfonyl hóa trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất triflometansulfonyloxy. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -20°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng triflometansulfonyl hóa bao gồm triflometansulfonic anhydrit, axit triflometansulfonic clorua, và N-phenyl bis(triflometansulfonimit). Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như

triethylamin và diisopropyletylamin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

(3) Bước này bao gồm khuấy hợp chất triflometansulfonyloxy thu được ở bước trên trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng ái nhân trong sự có mặt hoặc không có mặt bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (A7). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78 đến 80°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, N,N-dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng ái nhân bao gồm các amin bậc một và bậc hai, và các phức chất ate như chất phản ứng Gilman. Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như triethylamin và diisopropyletylamin, các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Bước A-8: Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-3.

Bước A-9: Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-4.

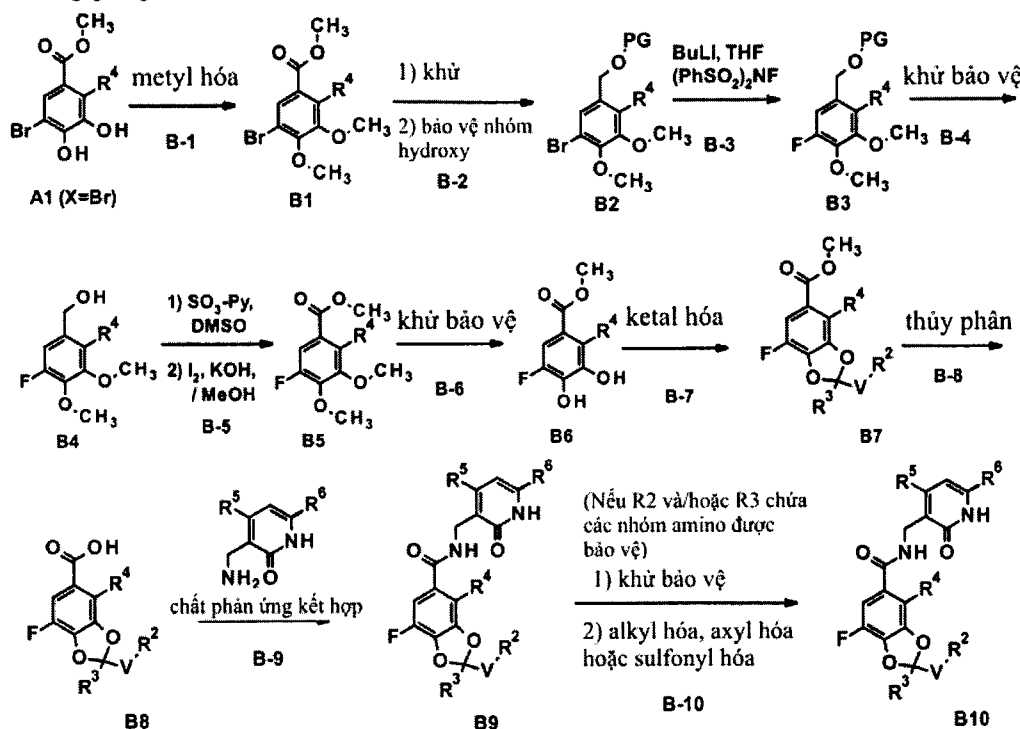
Bước A-10: Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp B là phương pháp mà sử dụng hợp chất (A1) ($X = Br$) được tổng hợp theo phương pháp A làm nguyên liệu bắt đầu và bao gồm việc chuyển hóa nguyên tử brom thành F bằng cách sử dụng quá trình lithi hóa và sau đó sử dụng chất flo hóa ái điện tử để điều chế chất trung gian flo (B6), và thực hiện thêm quá trình ketal hóa (B-7), thủy phân (B-8), amit hóa (B-9), và chuyển hóa nhóm amino (B-10) theo cách giống như trong phương pháp A để điều chế hợp chất (B9) hoặc hợp chất (B10). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này,

các bước này có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (B7) được trải qua bước B-10 đầu tiên, tiếp theo là bước B-8 (thủy phân) và bước B-9 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 7]

Phương pháp B



trong đó R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, và V là như được định nghĩa trên đây, và PG là nhóm bảo vệ silyl.

Bước B-1 (phản ứng metyl hóa):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A1) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng dư chất phản ứng metyl hóa trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (B1). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng metyl hóa bao

gồm metyl iodua và metyl sulfat. Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Bước B-2

(1) Khử este:

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (B1) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất khử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất rượu. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất khử bao gồm lithi nhôm hydrua, diisobutyl nhôm hydrua, và natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm hydrua.

(2) Bảo vệ nhóm hydroxy bằng nhóm silyl:

Bước này bao gồm khuấy rượu thu được ở bước trên trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất silyl hóa trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (B3). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất silyl hóa bao gồm trimetylclosilan, trimetylsilyl triflometansulfonat, trietylclosilan, trietylsilyl triflometansulfonat, triisopropylclosilan, triisopropylsilyl triflometansulfonat, tert-butyldimetylclosilan, tert-butyldimetylsilyl triflometansulfonat, tert-butyldiphenylclosilan, và tert-butyldiphenylsilyl triflometansulfonat. Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu

cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, imidazol, và 4-dimetylaminopyridin, và các bazơ vô cơ như kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Bước B-3 (flo hóa):

Bước này bao gồm lithi hóa hợp chất (B2) thu được ở bước trên bằng chất phản ứng lithi hữu cơ hoặc tương tự được làm nguội trong dung môi trơ với phản ứng, và khuấy hợp chất thu được trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất flo hóa để thu được hợp chất (B3). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng hữu cơ lithi bao gồm n-butylliti, sec-butylliti, và tert-butylliti. Các ví dụ về chất flo hóa bao gồm N-flobenzensulfonimit và N-flopyridin triflat.

Bước B-4 (loại bỏ nhóm bảo vệ):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (B3) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng khử silyl trong dung môi để thu được hợp chất (B4). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không ức chế phản ứng. Các ví dụ về nó có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, axetonitril, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng khử silyl bao gồm các axit, tetrabutyl amoni florua (TBAF), hydro florua, và pyridin hydroflorua. Các ví dụ về axit có thể bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, axit clohydric-etyl axetat, axit axetic, axit p-toluensulfonic, và axit trifloaxetic. Phản ứng này có thể được thực hiện sử dụng lượng xúc tác của axit này.

Bước B-5 (oxy hóa thành aldehyt và tổng hợp metyl este)

(1) Oxy hóa thành aldehyt:

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (B4) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất oxy hóa trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất aldehyt. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm dimetyl sulfoxit, diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm dimetyl sulfoxit và axetic anhydrit (sự oxy hóa Albright-Goldman), dimetyl sulfoxit, SO₃-pyridin, và trietylamin (sự oxy hóa Parikh-Doering), dimetyl sulfoxit, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, và axit trifloaxetic (sự oxy hóa Pfitzner-Moffatt), dimetyl sulfoxit, mangan dioxit, hoặc oxalyl clorua và trietylamin (sự oxy hóa Swern).

(2) Tổng hợp metyl este:

Bước này bao gồm khuấy aldehyt thu được từ bước trên trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư iot trong sự có mặt của bazơ trong dung môi để thu được hợp chất (B5). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi này không ức chế phản ứng. Các ví dụ về nó có thể bao gồm metanol. Các ví dụ về bazơ bao gồm kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, và natri hydroxit.

Bước B-6 (loại bỏ nhóm bảo vệ của catechol):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (B5) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (B6). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78 đến 60°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có

thể bao gồm diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ bao gồm bo tribromua, bo trichlorua, nhôm clorua, nhôm bromua, và magie iodua.

Bước B-7 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-2.

Bước B-8 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-3.

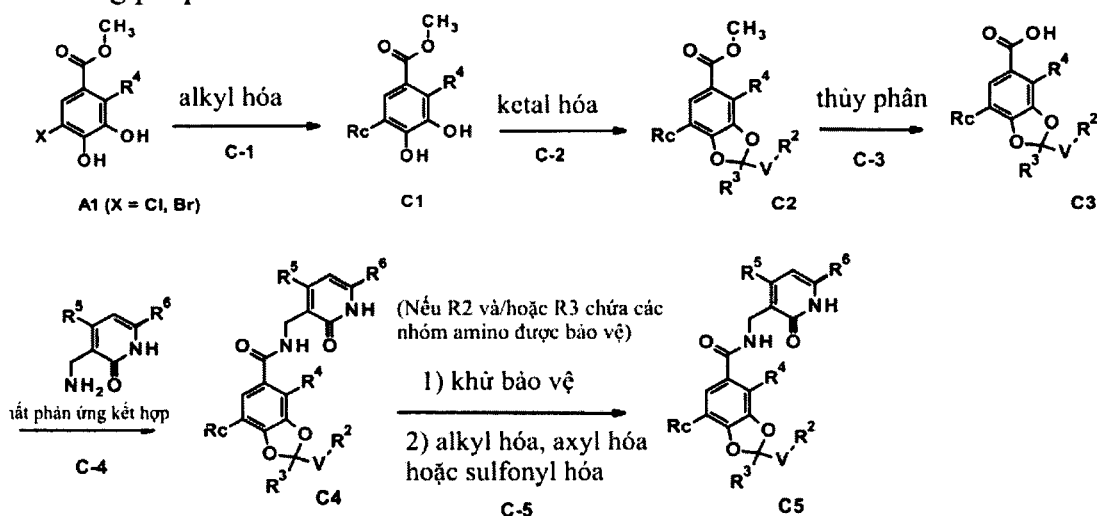
Bước B-9 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-4.

Bước B-10 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp C sử dụng hợp chất (A1) ($X = \text{Cl}$ hoặc Br) được tổng hợp theo phương pháp A làm nguyên liệu bắt đầu. Halogen được thay bằng nhóm alkyl (Rc) để điều chế chất trung gian (C1), và quá trình ketal hóa (C-2), thủy phân (C-3), amit hóa (C-4), và chuyển hóa nhóm amino (C-5) có thể được tiếp tục tiến hành cách giống như trong phương pháp A để điều chế hợp chất (C4) hoặc hợp chất (C5). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này, các bước này có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (C2) đầu tiên được trải qua bước C-5, tiếp theo là bước C-3 (thủy phân) và bước C-4 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 8]

Phương pháp C



trong đó $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$, và V là như được định nghĩa trên đây, Rc là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Phản ứng của bước C-1 (phản ứng alkyl hóa) có thể được thực hiện trong các điều kiện được trình bày trong tài liệu sau (Adv. Synth. Catal., 348, 686-690 (2006)). Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A1) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng alkyl hóa, chất xúc tác paladi, và phối tử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (C1). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen, hexan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng alkyl hóa bao gồm các sản phẩm cộng trialkyl nhôm - amin bậc ba như các sản phẩm cộng trimetyl nhôm-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan và các sản phẩm cộng trietyl nhôm-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan. Các ví dụ về chất xúc tác paladi có thể bao gồm tris(dibenzylidenacetone)dipaladi và tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Các ví dụ về phối tử bao gồm 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(dimethylamino)biphenyl (DavePhos), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos), và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (t-BuXPhos).

Bước C-2 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-2.

Bước C-3 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-3.

Bước C-4 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-4.

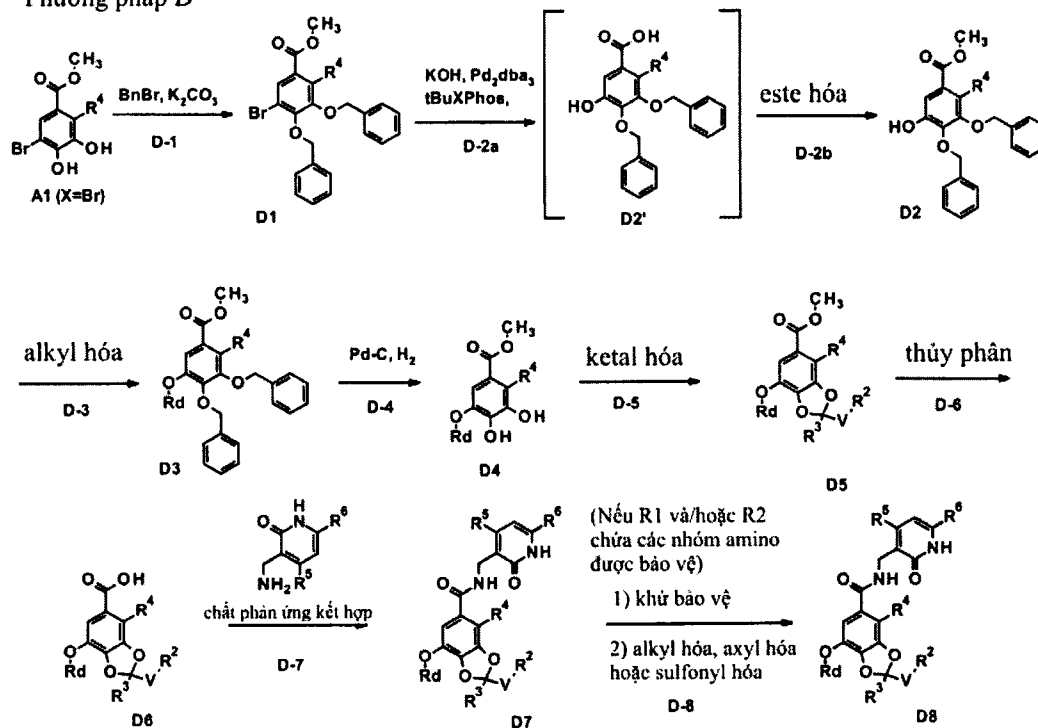
Bước C-5 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp D là phương pháp mà sử dụng hợp chất (A1) (X = Br) được tổng hợp theo phương pháp A làm nguyên liệu bắt đầu và bao gồm việc hóa nguyên tử brom thành nhóm hydroxy để điều chế chất trung gian alkoxy (D4), và thực hiện tiếp quá trình ketal hóa (D-5), thủy phân (D-6), amit hóa (D-7), và chuyển hóa nhóm amino (D-8) theo cách giống như trong phương pháp A để điều chế hợp chất (D7) hoặc hợp chất (D8). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này, các bước có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (D5)

đầu tiên được trải qua bước D-8, tiếp theo là bước D-6 (thủy phân) và bước D-7 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 9]

Phương pháp D



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và Rd là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

Bước D-1 (bảo vệ bằng benzyl ete):

Hợp chất (D1) có thể thu được theo cách giống như ở bước B-1 sử dụng hợp chất (A1) và lượng bằng hoặc lượng dư benzyl halogenua.

Bước D-2a (phản ứng thế):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (D1) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư kiềm metal hydroxit, chất xúc tác paladi, và phối tử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (D2). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ

với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về hydroxit kim loại kiềm bao gồm kali hydroxit, natri hydroxit, và lithi hydroxit. Các ví dụ về chất xúc tác paladi có thể bao gồm tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi và tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Các ví dụ về phối tử bao gồm 2-(dixyclohexylphosphino)-2'-(dimethylamino)biphenyl (DavePhos), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (Xphos), và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (t-BuXPhos).

Nếu hợp chất (D2') thu được bằng cách thủy phân este ở bước D-2a, metyl este có thể được tổng hợp lại ở bước D-2b.

Bước D-2b (este hóa metyl):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (D2') trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt trong sự có mặt của axit trong dung môi metanol để thu được hợp chất (D2). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Các ví dụ về axit được dùng trong phản ứng này bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit clohydric-metanol, axit clohydric-1,4-dioxan, và axit p-toluensulfonic.

Bước D-3 (phản ứng alkyl hóa):

Bước này bao gồm thu được hợp chất (D3) theo cách giống như ở bước B-1 sử dụng hợp chất (D2) và lượng bằng hoặc lượng dư alkyl halogenua hoặc axit dialkylsulfuric, v.v..

Khi R_d là nhóm metyl, hợp chất (D3) có thể được tổng hợp bằng sự metyl hóa của hợp chất (D2') trong một bước theo cách giống như ở bước B-1.

Bước D-4 (phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (D3) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong môi trường hydro được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng chất xúc tác khử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (D4). Tốt hơn là,

hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 40°C trong thời gian từ 0,5 đến 6 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất xúc tác khử bao gồm paladi-cacbon, Raney niken, platin-cacbon, và platin oxit.

Bước D-5 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-2.

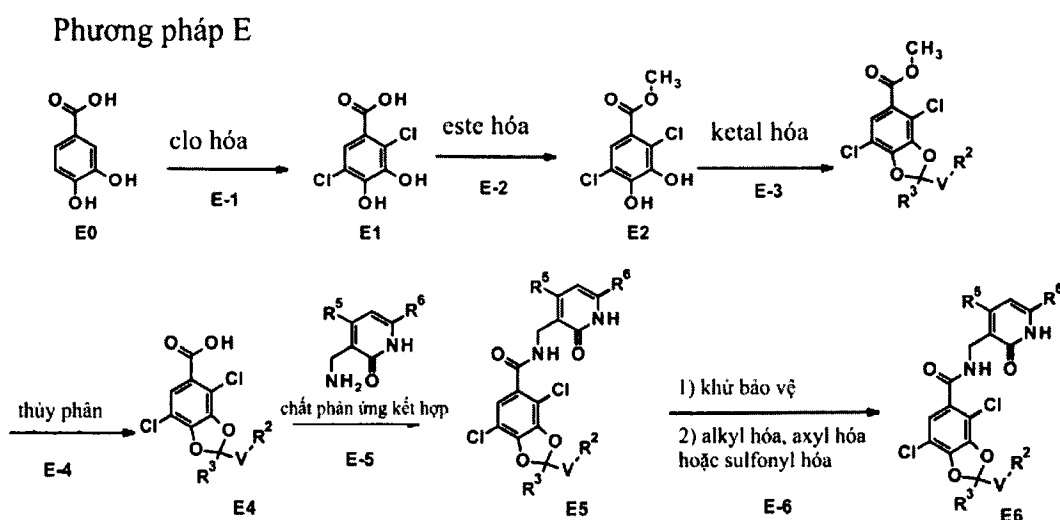
Bước D-6 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-3.

Bước D-7 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-4.

Bước D-8 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp E là phương pháp bao gồm việc đưa hợp chất (E0) vào quá trình diclo hóa (E-1) và este hóa (E-2) để điều chế hợp chất (E2), và thực hiện thêm sự ketal hóa (E-3), sự thủy phân (E-4), sự amit hóa (E-5), và chuyển hóa nhóm amino (E-6) theo cách giống như trong phương pháp A để điều chế hợp chất (E6). Tùy thuộc vào các tính chất của hợp chất này, các bước có thể được thực hiện theo trình tự khác để hợp chất (E3) đầu tiên được trải qua bước E-6, tiếp theo là bước E-4 (thủy phân) và bước E-5 (phản ứng amit hóa).

[Công thức 10]



trong đó R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây.

Bước E-1 (phản ứng clo hóa):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (E0) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong khi làm nguội hoặc gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất clo hóa trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất E2. Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 80°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, diclometan, axit axetic, etyl axetat, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất phản ứng clo hóa bao gồm sulfuryl clorua và clo.

Bước E-2 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước D-2b.

Bước E-3 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-2.

Bước E-4 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-3.

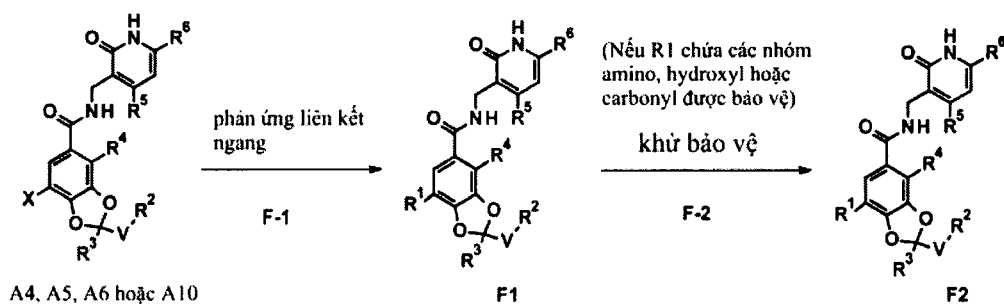
Bước E-5 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-4.

Bước E-6 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp F-(a) là phương pháp bao gồm việc đưa hợp chất (A4), hợp chất (A5), hợp chất (A6), hoặc hợp chất (A10) thu được bằng phương pháp nêu trên vào phản ứng kết hợp chéo sử dụng chất xúc tác chuyển hóa kim loại hoặc tương tự để điều chế hợp chất (F1). Khi R¹ chứa nhóm amino, nhóm hydroxy, hoặc nhóm carbonyl được bảo vệ, hợp chất tương ứng (F2) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ.

[Công thức 11]

Phương pháp F-(a)



trong đó R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây, và X là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Bước F-1 (phản ứng tạo liên kết ngang):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A4), hợp chất (A5), hợp chất (A6), hoặc hợp chất (A10) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong các điều kiện gia nhiệt sử dụng chất xúc tác paladi hoặc chất xúc tác niken và lượng bằng hoặc lượng dư axit boronic, pinacol este của axit boronic (cho phản ứng kết hợp Suzuki-Miyaura), chất phản ứng thiếc hữu cơ (cho phản ứng kết hợp Stille), hoặc hợp chất alken (cho phản ứng Heck) trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (F1). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 60 đến 120°C trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, nước, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, benzen, toluen, xylen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, paladi axetat, paladi axetylaxetonat, và bis(triphenylphosphin)paladi diclorua. Các ví dụ về chất xúc tác niken bao gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]niken diclorua và bis(triphenylphosphin)niken diclorua. Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU), và 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonen (DBN), và các bazơ vô cơ như kali bicarbonat, natri bicarbonat, kali carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, kali phosphat, và natri phosphat.

Bước F-2 (loại bỏ nhóm bảo vệ):

(Khi R^1 chứa nhóm amino được bảo vệ)

Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5(1).

(Khi R^1 chứa nhóm hydroxy được bảo vệ)

Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-7(1).

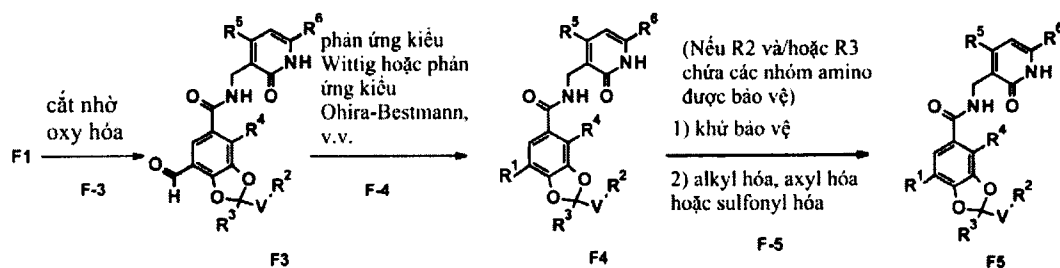
(Khi R^1 chứa nhóm carbonyl được bảo vệ)

Bước này có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-6(1).

Phương pháp F-(b) là phương pháp bao gồm chuyển hóa hợp chất (F1) thu được bằng phương pháp F-(a) trong đó phần tử thế R^1 là nhóm vinyl, thành aldehyt bằng cách tách oxy hóa (F-3), tiếp theo là bước F-4 để điều chế hợp chất alken bằng phản ứng kiểu Wittig hoặc điều chế hợp chất alkyn bằng cách sử dụng phương pháp Seyferth-Gilbert (hoặc phương pháp Ohira-Bestmann) hoặc tương tự. Khi R^2 hoặc R^3 trong hợp chất (F4) chứa nhóm amino được bảo vệ, hợp chất F5 có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ này, tiếp theo là alkyl hóa, axyl hóa, sulfonyl hóa, hoặc tương tự (F-5).

[Công thức 12]

Phương pháp F-(b)



trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 , và V là như được định nghĩa trên đây.

Bước F-3 (phản ứng tách bằng cách oxy hóa):

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (F1) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong các điều kiện được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng chất xúc tác oxy hóa và lượng bằng hoặc lượng dư chất oxy hóa trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (F3). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-

dimetoxietan, 1,4-dioxan, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất xúc tác oxy hóa bao gồm osimi tetroxit và osimi tetroxit được bao bọc vi nang. Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm natri periodat và kali periodat.

Bước F-4:

(Trong trường hợp tổng hợp alken)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (F3) trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ trong các điều kiện được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư chất phản ứng Wittig, chất phản ứng Horner-Wadsworth-Emmonds tương ứng, hoặc tương tự trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trợ với phản ứng để thu được hợp chất (F4). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 12 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trợ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm diethyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ bao gồm n-butylliti, sec-butylliti, tert-butylliti, lithi diisopropylamit (LDA), lithi bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS), natri hydrua, kali tert-butoxit, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU), và 1,5-diazabixyclo[4.3.0]-5-nonen (DBN).

(Trong trường hợp tổng hợp alkyn)

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (F3) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong các điều kiện được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư dimetyl diazometylphosphonat (chất phản ứng Seyferth-Gilbert), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (chất phản ứng Ohira-Bestmann), hoặc tương tự trong sự có mặt của bazơ trong dung môi trợ với phản ứng để thu được hợp chất (F4). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trợ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm diethyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-

dimetoxietan, 1,4-dioxan, metanol, etanol, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về bazơ bao gồm n-butylliti, kali tert-butoxit, natri carbonat, và kali carbonat.

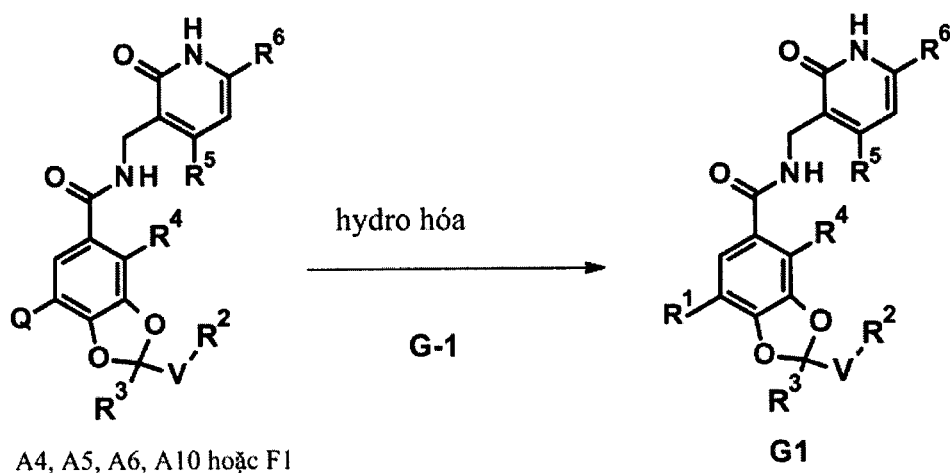
Theo cách khác, hợp chất (F3) có thể được khuấy trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong các điều kiện được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng lượng bằng hoặc lượng dư cacbon tetrabromua và triphenylphosphin trong dung môi trơ với phản ứng để thu được dibromoolefin chất trung gian, và chất trung gian này có thể được xử lý bằng lượng dư của bazơ để thu được hợp chất (F4) (phương pháp Corey-Fuchs). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn đặc biệt miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm diclometan, 1,2-dicloetan, clorofom, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng để tổng hợp chất trung gian dibromoolefin và bao gồm dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng cho bước xử lý chất trung gian dibromoolefin bằng bazơ để thu được hợp chất F4. Các ví dụ về bazơ được dùng trong phản ứng này bao gồm n-butylliti, sec-butylliti, và tert-butylliti.

Bước F-5 có thể được thực hiện theo cách giống như ở bước A-5.

Phương pháp G là bước mà liên quan đến việc loại halogen hợp chất (A4), hợp chất (A5), hợp chất (A6), hợp chất (A10), hoặc hợp chất (F1) (khi phần tử thế R^1 là nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nhóm C_2-C_6 alkenyl) thu được theo các phương pháp nêu trên bằng phản ứng hydro hóa hoặc khử liên kết đôi để điều chế hợp chất (G1).

[Công thức 13]

Phương pháp G



trong đó R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, và V là như được định nghĩa trên đây, và Q là nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nhóm C₂-C₆ alkenyl.

Bước G:

Bước này bao gồm khuấy hợp chất (A4), hợp chất (A5), hợp chất (A6), hợp chất (A10), hoặc hợp chất (F1) (khi phần tử thế R¹ là nhóm C₂-C₆ alkenyl) trong thời gian từ 0,5 đến 48 giờ trong môi trường hydro trong các điều kiện được làm nguội hoặc được gia nhiệt sử dụng chất xúc tác khử trong dung môi trơ với phản ứng để thu được hợp chất (G1). Tốt hơn là, hợp chất này thu được bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 40°C trong thời gian từ 0,5 đến 24 giờ. Dung môi được dùng trong phản ứng này là không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyetan, 1,4-dioxan, nước, metanol, etanol, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất xúc tác khử bao gồm paladi-cacbon, Raney niken, platin-cacbon, và platin oxit.

Mỗi hợp chất được điều chế theo các phương pháp này có thể có thể được tách và được tinh chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, chiết, kết tủa, chưng cất, sắc ký, kết tinh phân đoạn, hoặc kết tinh lại.

Khi mỗi hợp chất hoặc chất trung gian để điều chế có (các) cacbon không đối xứng, có mặt các chất đồng phân đối ảnh. Mỗi chất đồng phân đối ảnh này

có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp thông thường như kết tinh phân đoạn (phân giải muối) bằng cách kết tinh lại với muối phù hợp, hoặc sắc ký cột. Các ví dụ về tài liệu tham khảo cho phương pháp phân giải chất triệt quang thành các chất đồng phân đối ảnh bao gồm J. Jacques et al. " Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc."

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ là như sau: Me = methyl, tBu = tert-butyl, và TBDMS = tert-butyldimetylsilyl.

Ví dụ tham khảo 1 (bước A-1)

Metyl 5-bromo-3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat (A1a: X = Br, R⁴ = Me)

Metyl 3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat (43,1g, 237mmol) được hòa tan trong axit axetic (250 mL) và diclometan (250ml). Bổ sung từng giọt dung dịch chứa brom (37,8g, 237mmol) trong diclometan (20ml) trong 15 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Brom (3,78g, 23,7mmol) được bổ sung thêm vào, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1,5 giờ trong khi làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri sulfit và nước muối bão hòa và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50,4g, 193mmol, hiệu suất 82%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,61 (1H, br s), 5,83 (1H, br s), 7,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 259, 261 (M-H)⁻.

Ví dụ tham khảo 2 (bước A-1)

Metyl 5-clo-3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat (A1b: X = Cl, R⁴ = Me)

Metyl 3,4-dihydroxy-2-methylbenzoat (12,1g, 66,2mmol) được hòa tan trong etyl axetat (265ml). Bổ sung N-closucxinimit (13,3g, 99,2mmol) vào dung

dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung p-anisol (7,15g, 66,2mmol) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy thêm trong 15 phút. Dung dịch phản ứng này được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,03g, 37,1mmol, hiệu suất 56%).

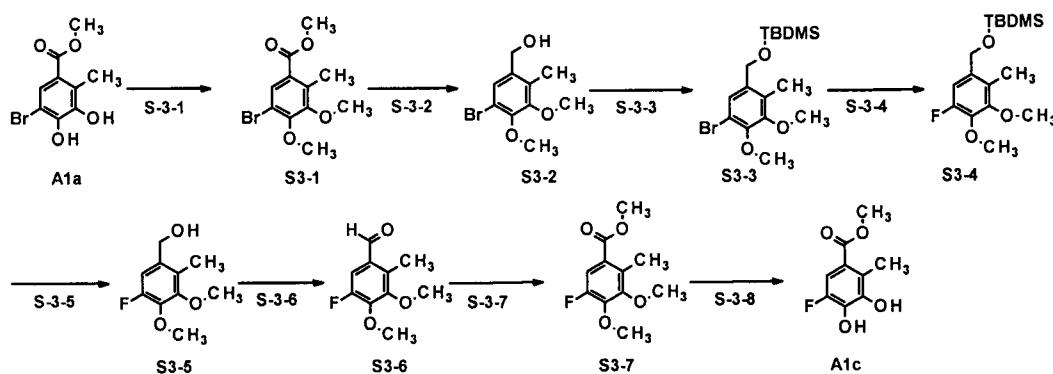
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,34 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,36 (1H, s), 9,11 (1H, br s), 9,96 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 215 (M-H) $^-$.

Ví dụ tham khảo 3

Metyl 5-flo-3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat (A1c: X = F, R^4 = Me)

[Công thức 14]



(Bước S-3-1)

Metyl 5-bromo-3,4-dimethoxy-2-metylbenzoat (S3-1)

Hợp chất (A1a) (3,00g, 11,5mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 được hòa tan trong dimetylformamit (10ml). Bổ sung kali carbonat (11,1g, 80,4mmol) và metyl iodua (9,79g, 68,9mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được rửa bằng axit clohydric loãng, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat =

90:10 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,29g, 11,4mmol, hiệu suất 99%).

(Bước S-3-2)

(5-bromo-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl)methanol (S3-2)

Methyl 5-bromo-3,4-dimethoxy-2-methylbenzoat (1,00g, 3,46mmol) được tổng hợp ở bước S-3-1 được hòa tan trong toluen (20ml). Sau khi làm mát dung dịch đến -78°C , bổ sung 1,0mol/L dung dịch diisobutyl nhôm hydrua trong hexan (6,65ml, 6,92mmol) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Dung dịch phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch muối Rochelle chứa nước, và nhiệt độ của dung dịch phản ứng này được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất rắn lắng đọng được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được làm khô bằng natri sulfat, và tiếp đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,903g, 3,46mmol, hiệu suất 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,67 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 2,21 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,33 (1H, s).

(Bước S-3-3)

(5-bromo-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl)methoxy-tert-butyldimethylsilan (S3-3)

(5-bromo-3,4-dimethoxy-2-methylphenyl)methanol (0,903g, 3,46mmol) được tổng hợp ở bước S-3-2 được hòa tan trong diclometan (10ml). Bổ sung t-butyldimethylsilyl clorua (0,626g, 4,15mmol), triethylamin (1,82g, 18,0mmol), và 4-dimethylaminopyridin (0,423g, 3,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 90:10 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,22g, 3,25mmol, hiệu suất 93%).

(Bước S-3-4)

Tert-butyl-[(5-flo-3,4-dimetoxy-2-metylphenyl)metoxy]dimetylsilan (S3-4)

Dung dịch chứa (5-bromo-3,4-dimetoxy-2-metylphenyl)metoxy-tert-butylidimetylsilan (1,22g, 3,25mmol) được tổng hợp ở bước S-3-3 trong tetrahydrofuran (20ml) được làm lạnh đến -78°C . Bổ sung từng giọt dung dịch n-butyllithi 1,6M trong hexan (1,67ml, 2,66mmol) vào, và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 5 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa N-flobenzensulfonimit (1,09g, 3,46mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và nhiệt độ của dung dịch phản ứng này được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là chiết bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 90:10 $\rightarrow$ 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,738g, 2,35mmol, hiệu suất 88%).

(Bước S-3-5)

(5-Flo-3,4-dimetoxy-2-metylphenyl)metanol (S3-5)

Bổ sung dung dịch tetrabutyl amoni florua 1M trong tetrahydrofuran (4ml) vào tert-butyl-[(5-flo-3,4-dimetoxy-2-metylphenyl)metoxy]dimetylsilan (0,738g, 2,35mmol) được tổng hợp ở bước S-3-4, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 70:30 $\rightarrow$ 20:80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,340g, 1,70mmol, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (1H, br s), 2,18 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,60-4,67 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J = 11,6$ Hz).

(Bước S-3-6)

5-Flo-3,4-dimetoxy-2-metylbenzaldehyt (S3-6)

(5-Flo-3,4-dimetoxy-2-metylphenyl)metanol (0,340g, 1,70mmol) được tổng hợp ở bước S-3-5 và trietylamin (0,137g, 1,36mmol) được hòa tan trong diclometan (2ml). Bổ sung dimetyl sulfoxit (0,4ml) và SO₃-pyridin (0,162g, 1,02mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trong khi làm lạnh bằng nước đá và sau đó được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 75:25 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,313g, 1,57mmol, hiệu suất 93%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,07 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 11,6 Hz), 10,17 (1H, s).

(Bước S-3-7)

Metyl 5-flo-3,4-dimetoxy-2-metylbenzoat (S3-7)

5-Flo-3,4-dimetoxy-2-metylbenzaldehyt (0,313g, 1,57mmol) được tổng hợp ở bước S-3-6 được hòa tan trong metanol khan (6ml). Bổ sung kali hydroxit (0,266g, 4,73mmol) và iot (0,521g, 2,05mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bisulfit bão hòa vào đó cho đến khi màu đỏ nâu biến mất, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 75:25 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,325g, 1,42mmol, hiệu suất 90%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,46 (1H, d, J = 11,9 Hz).

(Bước S-3-8)

Metyl 5-flo-3,4-dihydroxy-2-metylbenzoat (hợp chất (A1c): $X = F$, $R^4 = Me$)

Metyl 5-flo-3,4-dimetoxy-2-metylbenzoat (0,325g, 1,42mmol) được tổng hợp ở bước S-3-7 được hòa tan trong diclometan (6ml). Sau khi làm mát dung dịch đến $78^{\circ}C$, bổ sung dung dịch bo tribromua 1M trong diclometan (3,55ml, 3,55mmol) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Metanol được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ. Sau đó, bổ sung nước vào đó, tiếp theo là chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,265g, 1,32mmol, hiệu suất 93%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,48 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,32 (1H, d, $J = 11,2$ Hz).

Ví dụ tham khảo 4 (bước C-1)

Metyl 3,4-dihydroxy-2,5-dimetylbenzoat (A1d: $X = Me$, $R^4 = Me$)

Hợp chất (A1a) (3,44g, 13,2mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (80ml). Bổ sung bis(trimetyl nhôm)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (5,40g, 21,1mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,181, 0,198mmol), và 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,188g, 0,395mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu ở $75^{\circ}C$ trong 3 giờ dưới dòng khí nitơ. Dung dịch phản ứng này được đưa lại đến nhiệt độ trong phòng và được dừng bằng cách bổ sung axit clohydric 1N. Sau khi chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 80:20 $\rightarrow$ 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,23g, 11,4mmol, hiệu suất 86%).

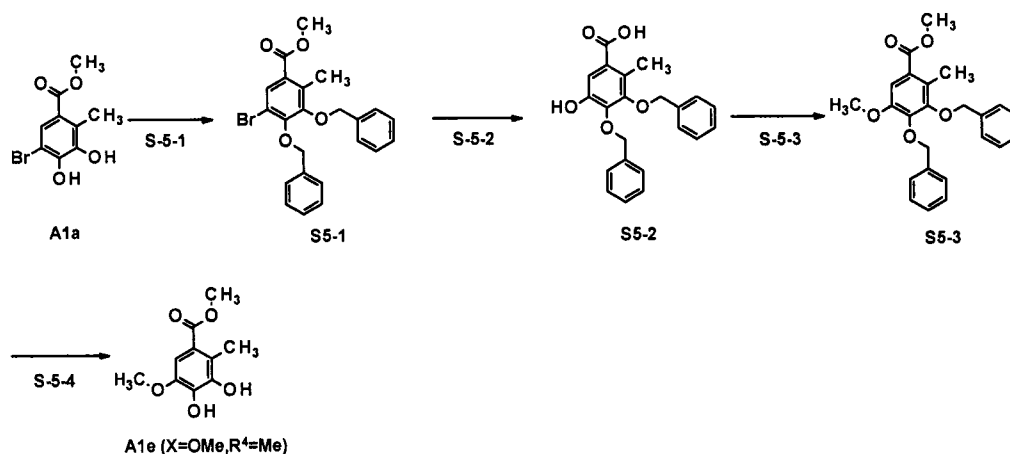
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,24 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,23 (1H, br s), 5,58 (1H, br s), 7,39 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 195 (M-H)⁻.

Ví dụ tham khảo 5

Metyl 3,4-dihydroxy-5-metoxi-2-metylbenzoat (A1e: X = OMe, R⁴ = Me)

[Công thức 15]



(Bước S-5-1)

Metyl 3,4-dibenzyloxy-5-bromo-2-metylbenzoat (S5-1)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,550g, 1,24mmol, hiệu suất 64%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước S-3-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,500g, 1,92mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và benzyl bromua (1,31g, 7,66mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,30-7,53 (10H, m), 7,50 (1H, s)

(Bước S-5-2)

Axit 3,4-dibenzyloxy-5-hydroxy-2-metylbenzoic (S5-2)

Metyl 3,4-dibenzyloxy-5-bromo-2-metylbenzoat (0,150g, 0,340mmol) được tổng hợp ở bước S-5-1 được hòa tan trong dung môi hỗn hợp 1,4-dioxan:nước (4:1). Bổ sung kali hydroxit (0,095g, 1,70mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,031g, 0,034mmol), và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,028g, 0,068mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng

này được làm trung hòa, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,123g, 0,340mmol, hiệu suất 100%).

(Bước S-5-3)

Metyl 3,4-dibenzyloxy-5-metoxi-2-metylbenzoat (S5-3)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,133g, 0,340mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước S-3-1 sử dụng axit 3,4-dibenzyloxy-5-hydroxy-2-metylbenzoic (0,123g, 0,340mmol) được tổng hợp ở bước S-5-2.

(Bước S-5-4)

Metyl 3,4-dihydroxy-5-metoxi-2-metylbenzoat (hợp chất (A1e): $X = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$)

Etyl 3,4-dibenzyloxy-5-metoxi-2-metylbenzoat (0,133g, 0,340mmol) được tổng hợp ở bước S-5-3 được hòa tan trong metanol (2ml). Bổ sung 7,5% paladi-cacbon vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong môi trường hydro. Chất xúc tác được lọc, và dịch lọc sau đó được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077g, 0,340mmol, hiệu suất 100%).

Ví dụ tham khảo 6

Metyl 2,5-diclo-3,4-dihydroxybenzoat (hợp chất (E2))

(Bước S-6-1)

Axit 2,5-diclo-3,4-dihydroxybenzoic

Bổ sung từng giọt sulfuryl clorua (14,0ml, 173mmol) ở 50°C trong 30 phút vào dung dịch chứa axit 3,4-dihydroxybenzoic hydrat (12,2g, 70,8mmol) trong axit axetic (45ml), và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến 0°C, và phần không hòa tan được sau đó được gom bằng cách lọc, được rửa bằng hexan, và sau đó được làm khô dưới áp

suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,68g, 12,0mmol, hiệu suất 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,37 (1H, s), 9,95 (1H, br s), 10,42 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 221 (M-H) $^-$.

(Bước S-6-2)

Metyl 2,5-diclo-3,4-dihydroxybenzoat (hợp chất (E2))

Bổ sung axit sulfuric (1,40ml, 26,3mmol) vào dung dịch chứa axit 2,5-diclo-3,4-dihydroxybenzoic (2,68g, 12,0mmol) được tổng hợp ở bước S-6-1 trong metanol (30ml), và hỗn hợp này được hồi lưu trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Etyl axetat sau đó được bổ sung vào phần cặn thu được, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,89g, 11,4mmol, hiệu suất 95%).

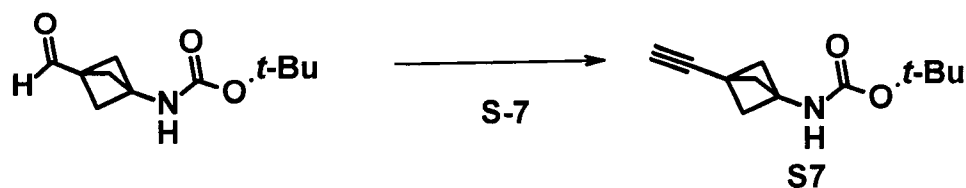
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,76 (3H, s), 7,37 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 235 (M-H) $^-$.

Ví dụ tham khảo 7

Tert-butyl N-(1-etynyl-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl)carbammat (S7)

[Công thức 16]



Bổ sung kali carbonat (0,957g, 6,92mmol) và 1-diazo-1-dimethoxyphosphoryl-propan-2-on (0,520ml, 3,46mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-formylbixyclo[1.1.1]pent-1-yl)carbammat (0,697g, 3,30mmol) trong metanol (20ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, tiếp theo là chiết bằng etyl

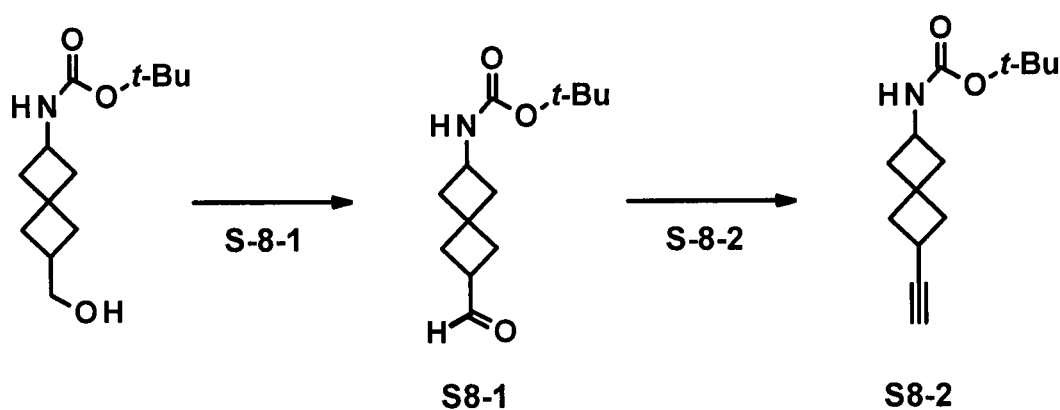
axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 82:18) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,564g, 2,72mmol, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,16 (1H, s), 2,29 (6H, s), 4,95 (1H, br s).

Ví dụ tham khảo 8

Tert-butyl N-(6-etylnylspiro[3.3]heptan-2-yl)carbamate (S8-2)

[Công thức 17]



(Bước S-8-1)

Tert-butyl N-(6-formylspiro[3.3]heptan-2-yl)carbamate (S8-1)

Bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (8,17g, 19,3mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[6-(hydroxymetyl)spiro[3.3]heptan-2-yl]carbamate (3,10g, 12,8mmol) trong diclometan (62ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel (hexan:etyl axetat = 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,87g, 12,0mmol, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,73-1,90 (2H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 2,20-2,36 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,59 (1H, br s), 9,69 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

(Bước S-8-2)

Tert-butyl N-(6-etylnylspiro[3.3]heptan-2-yl)carbamate (S8-2)

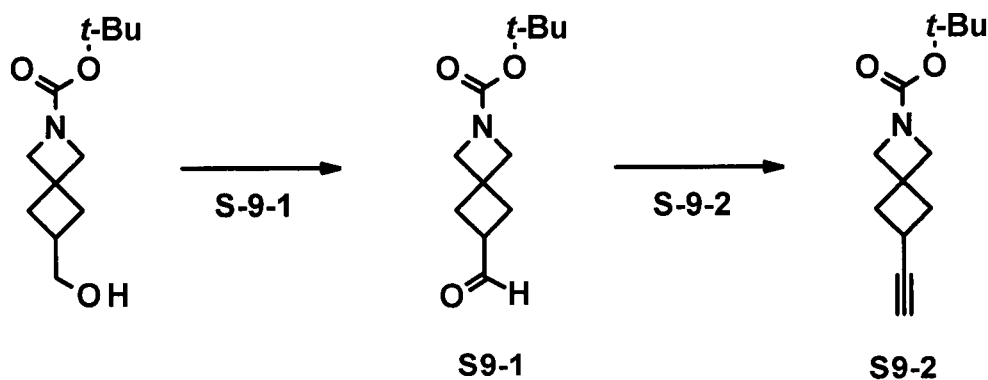
Hợp chất nêu ở đề mục (1,95g, 8,29mmol, hiệu suất 71%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-(6-formylspiro[3.3]heptan-2-yl)carbamate (2,80g, 11,7mmol) được tổng hợp ở bước S-8-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 2,08-2,26 (4H, m), 2,34-2,50 (3H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,93-4,08 (1H, m), 4,58 (1H, br s).

Ví dụ tham khảo 9

Tert-butyl 6-etylnyl-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (S9-2)

[Công thức 18]



(Bước S-9-1)

Tert-butyl 6-formyl-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (S9-1)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,60g, 7,10mmol, hiệu suất 90%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước S-8-1 sử dụng tert-butyl 6-(hydroxymetyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (1,80g, 7,92mmol). Sản phẩm thô thu được được trải qua bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(Bước S-9-2)

Tert-butyl 6-ethynyl-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (S-9-2)

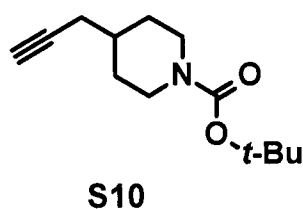
Hợp chất nêu ở đề mục (0,95g, 4,29mmol, hiệu suất 60%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước S-7 sử dụng tert-butyl 6-formyl-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (1,60g, 7,11mmol) được tổng hợp ở bước S-9-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,15 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,23-2,33 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 10

Tert-butyl 4-prop-2-ynylpiperidin-1-carboxylat (S10)

[Công thức 19]



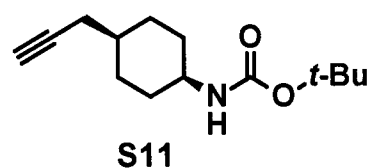
Hợp chất nêu ở đề mục (3,24g, 14,5mmol, hiệu suất 77%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl 4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carboxylat (4,30g, 18,9mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,12-1,31 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,56-1,70 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,99 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 2,15 (2H, dd, $J = 6,7, 2,6$ Hz), 2,61-2,78 (2H, m), 3,98-4,27 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 11

Tert-butyl N-(cis-4-prop-2-ynylcyclohexyl)carbamate (S11)

[Công thức 20]



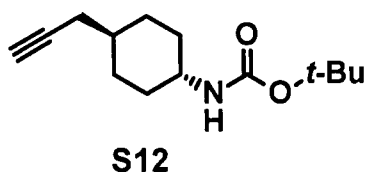
Hợp chất nêu ở đề mục (1,20g, 5,05mmol, hiệu suất 55%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-[cis-4-(2-oxoethyl)xyclohexyl]carbamate (2,20g, 9,12mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,23-1,35 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,53-1,73 (7H, m), 1,98 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 2,14 (2H, dd, $J = 6,7, 2,6$ Hz), 3,67-3,82 (1H, m), 4,64 (1H, br s).

Ví dụ tham khảo 12

Tert-butyl N-(trans-4-prop-2-ynylxyclohexyl)carbamate (S12)

[Công thức 21]



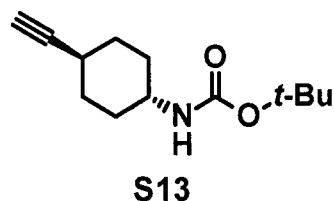
Hợp chất nêu ở đề mục (1,14g, 4,78mmol, hiệu suất 66%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-(2-oxoethyl)xyclohexyl]carbamate (1,74g, 7,22mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03-1,20 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,84-1,92 (2H, m), 1,97 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 1,99-2,05 (2H, m), 2,10 (2H, dd, $J = 6,7, 2,6$ Hz), 3,30-3,46 (1H, m), 4,37 (1h, br s).

Ví dụ tham khảo 13

Tert-butyl N-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbamate (S13)

[Công thức 22]



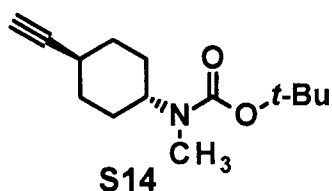
Hợp chất nêu ở đề mục (0,639g, 2,86mmol, hiệu suất 77%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-(trans-4-formylxyclohexyl)carbamate (0,839g, 3,69mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04-1,17 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,94-2,05 (4H, m), 2,04 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 2,16-2,25 (1H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, br s).

Ví dụ tham khảo 14

Tert-butyl N-(trans-4-etylnylxyclohexyl)-N-metyl-carbamate (S14)

[Công thức 23]



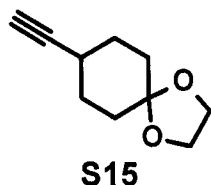
Hợp chất nêu ở đề mục (2,50g, 10,5mmol, hiệu suất 69%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-(trans-4-formylxyclohexyl)-N-metyl-carbamate (3,70g, 15,3mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2003053933.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33-1,60 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,65-1,75 (2H, m), 2,01-2,20 (3H, m), 2,05 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 2,70 (3H, br s), 3,67-4,13 (1H, br m).

Ví dụ tham khảo 15

8-etylnyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (S15)

[Công thức 24]



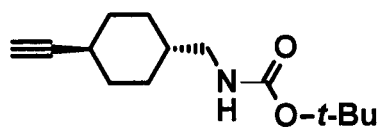
Hợp chất nêu ở đề mục (1,69g, 10,1mmol, hiệu suất 82%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbaldehyt (2,11g, 12,4mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2010132247.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,61 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 2,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 3,90-3,99 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 16

Tert-butyl N-[(4-etylnylxyclohexyl)metyl]carbammat (S16)

[Công thức 25]



S16

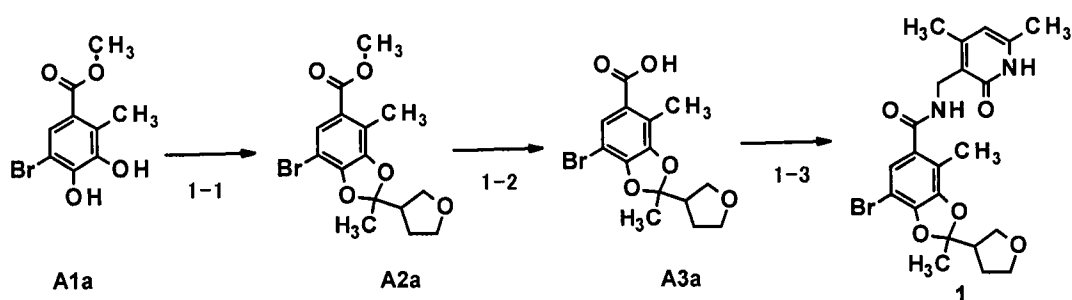
Hợp chất nêu ở đề mục (1,97g, 8,30mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ tham khảo 7 sử dụng tert-butyl N-[(4-formylxyclohexyl)metyl]carbammat (2,34g, 9,70mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2007103295.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-0,99 (2H, m), 1,30-1,48 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,72-1,81 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,05 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,13-2,23 (1H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 4,52-4,61 (1H, br m).

Ví dụ 1

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (1)

[Công thức 26]



(Bước 1-1)

Metyl 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2a)

Bổ sung triruteni (0) dodecacarbonyl (0,122g, 0,192mmol) và triphenylphosphin (0,101g, 0,383mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (A1a) (1,00g, 3,83mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 trong toluen (15ml), và hỗn hợp này được khuấy một lúc ở 120°C trong môi trường nitơ. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3-etynyltetrahydrofuran (1,11g, 11,5mmol) trong toluen (5ml) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy thêm ở 120°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 95:5 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,13g, 3,16mmol, hiệu suất 83%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,70 (3H, s), 1,89-2,00 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,85-2,94 (1H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87-3,96 (2H, m), 7,69 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 357, 359 (M+H)⁺.

(Bước 1-2)

Axit 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3a)

Bổ sung tetrahydrofuran (6ml) và metanol (3ml) vào hợp chất (A2a) (1,13g, 3,16mmol) được tổng hợp ở bước 1-1, bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit 2M (3,16ml, 6,32mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm trung hòa bằng cách bổ sung axit clohydric 2M (3,16ml, 6,32mmol), tiếp theo là chiết bằng cách bổ sung diclometan. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05g, 3,07mmol, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,70 (3H, s), 1,88-2,01 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,86-2,96 (1H, m), 3,75-3,84 (2H, m), 3,87-3,98 (2H, m), 7,84 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 341, 343 (M-H^-).

(Bước 1-3)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (1)

Bổ sung 3-(aminometyl)-4,6-dimetyl-1H-pyridin-2-on hydroclorua (0,868g, 4,60mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (0,882g, 4,60mmol), và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (0,627g, 4,60mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (A3a) (1,05g, 3,07mmol) được tổng hợp ở bước 1-2 trong dimetylformamit (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và chất rắn lắng đọng được gom bằng cách lọc và được hòa tan lại trong diclometan. Sau đó, dung dịch này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 2:98 $\rightarrow$ 0:100, và diclometan:metanol = 100:0 $\rightarrow$ 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,863g, 1,81mmol, hiệu suất 59%).

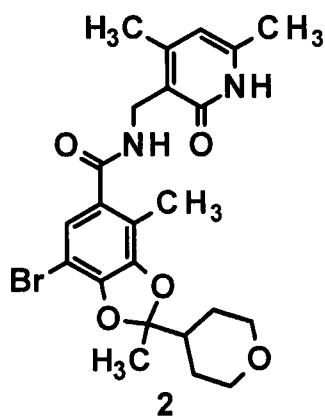
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,63 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,88-2,97 (1H, m), 3,55-3,68 (2H, m), 3,71-3,83 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,97 (1H, s), 8,16 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 477, 479 (M+H^+).

Ví dụ 2

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (2)

[Công thức 27]



(Bước 2-1)

Metyl 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2b)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,861g, 2,32mmol, hiệu suất 61%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (1,00g, 3,83mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và 4-etynyltetrahydro-2H-pyran (1,27g, 11,5mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53-1,68 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,68-1,77 (2H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,33-3,43 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,01-4,08 (2H, m), 7,68 (1H, s).

(Bước 2-2)

Axit 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3b)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,796g, 2,23mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2b) (0,861g, 2,32mmol) được tổng hợp ở bước 2-1.

MS (ESI) m/z : 355, 357 (M-H)⁻.

(Bước 2-3)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (2)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,556g, 1,13mmol, hiệu suất 51%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3b) (0,796g, 2,23mmol) được tổng hợp ở bước 2-2.

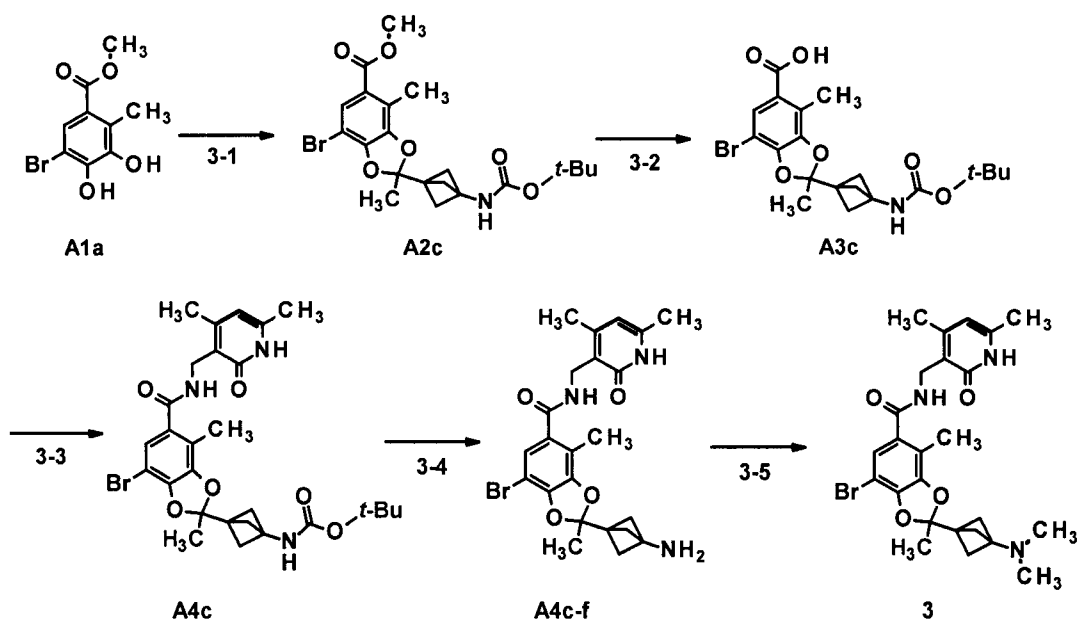
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,34-1,44 (2H, m), 1,57-1,66 (2H, m), 1,62 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,14-2,19 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,88 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 11,49 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 491, 493 (M+H)⁺.

Ví dụ 3

7-bromo-2-[3-(dimethylamino)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (3)

[Công thức 28]



(Bước 3-1)

Metyl 7-bromo-2-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2c)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,495g, 1,06mmol, hiệu suất 61%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,450g, 1,72mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S7) (0,536g, 2,59mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 7.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,95-2,15 (6H, m), 2,37 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,96 (1H, br s), 7,67 (1H, s).

(Bước 3-2)

Axit 7-bromo-2-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3c)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,467g, 1,03mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2c) (0,495g, 1,06mmol) được tổng hợp ở bước 3-1.

(Bước 3-3)

Tert-butyl N-[1-[7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]carbamate (A4c)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,572g, 0,973mmol, hiệu suất 94%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3c) (0,469g, 1,03mmol) được tổng hợp ở bước 3-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,68 (3H, s), 1,98-2,10 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,49 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,99 (1H, s), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 588, 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 3-4)

2-(3-amino-1-bicyclo[1.1.1]pentanyl)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (A4c-f)

Hợp chất (A4c) (0,572g, 0,973mmol) được tổng hợp ở bước 3-3 được hòa tan trong metanol (2ml). Bổ sung dung dịch axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (2,07ml, 8,23mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa, tiếp theo là chiết sử dụng metanol 20% trong clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,404g, 0,827mmol, hiệu suất 85%).

(Bước 3-5)

7-bromo-2-[3-(dimethylamino)-1-bicyclo[1.1.1]pentanyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (3)

Hợp chất (A4c-f) (0,404g, 0,827mmol) được tổng hợp ở bước 3-4 được hòa tan trong metanol (7,5ml). Bổ sung dung dịch chứa nước formaldehyt 37% (0,141g, 1,74mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung natri triaxetoxymethylborohydrua (0,923g, 4,14mmol) vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm trung hòa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, tiếp theo là chiết sử dụng metanol 20% trong clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel cơ bản (etyl axetat:metanol = 100:0 → 96:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,309g, 0,597mmol, hiệu suất 72%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65 (6H, s), 1,67 (3H, s), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 516, 518 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 4

7-bromo-2-[2-(dimethylamino)spiro[3.3]heptan-6-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (4)

(Bước 4-1)

Methyl 7-bromo-2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3.3]heptan-6-yl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2d)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,657g, 1,32mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,400g, 1,53mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S8-2) (0,541g, 2,59mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 8.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,42 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,71-1,84 (2H, m), 1,95-2,09 (3H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,42-2,51 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 7,66 (1H, br s).

(Bước 4-2)

Axit 7-bromo-2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3.3]heptan-6-yl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3d)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,603g, 1,25mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2d) (0,657g, 1,32mmol) được tổng hợp ở bước 4-1.

(Bước 4-3)

Tert-butyl N-[6-[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]spiro[3.3]heptan-2-yl]carbamate (A4d)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,519g, 0,842mmol, hiệu suất 67%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3d) (0,603g, 1,25mmol) được tổng hợp ở bước 4-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,70-1,84 (2H, m), 1,92-2,14 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,30-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,49 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,89-4,05 (1H, m), 4,50 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,22 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 616, 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 4-4)

2-(2-aminospiro[3.3]heptan-6-yl)-7-bromo-N-[4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (A4d-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,435g, 0,842mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (A4d) (0,519g, 0,842mmol) được tổng hợp ở bước 4-3.

MS (APCI) m/z : 516, 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 4-5)

7-bromo-2-[2-(dimetylamino)spiro[3.3]heptan-6-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (4)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,353g, 0,648mmol, hiệu suất 77%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (A4d-f) (0,435g, 0,842mmol) được tổng hợp ở bước 4-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,53 (3H, s), 1,58-1,78 (2H, m), 1,79-2,01 (9H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,30-2,44 (1H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,15 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 544, 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 5

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-(2-ethyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (5)

(Bước 5-1)

Tert-butyl 6-(7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (A2e)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,727g, 1,51mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,400g, 1,53mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S9-2) (0,407g, 1,84mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 9.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,58 (3H, s), 2,12-2,20 (2H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,67-2,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,86-3,88 (2H, m), 3,88-3,91 (2H, m), 7,68 (1H, s).

(Bước 5-2)

Axit 7-bromo-2-(2-tert-butoxycarbonyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3e)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,706g, 1,51mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2e) (0,727g, 1,51mmol) được tổng hợp ở bước 5-1.

(Bước 5-3)

Tert-butyl 6-[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat (A4e)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,723g, 1,20mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3e) (0,706g, 1,51mmol) được tổng hợp ở bước 5-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,55 (3H, s), 2,11-2,20 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,25-2,31 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,64-2,73 (1H, m),

3,82-3,86 (2H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 4,44-4,56 (2H, m), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 602, 604 ($M+H$)⁺.

(Bước 5-4)

2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (A4e-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,603g, 1,20mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (A4e) (0,723g, 1,20mmol) được tổng hợp ở bước 5-3.

MS (APCI) m/z : 502, 504 ($M+H$)⁺.

(Bước 5-5)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(2-etyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (5)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,202g, 0,380mmol, hiệu suất 32%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (A4e-f) (0,603g, 1,20mmol) được tổng hợp ở bước 5-4 và axetaldehyt (0,793g, 18,0mmol).

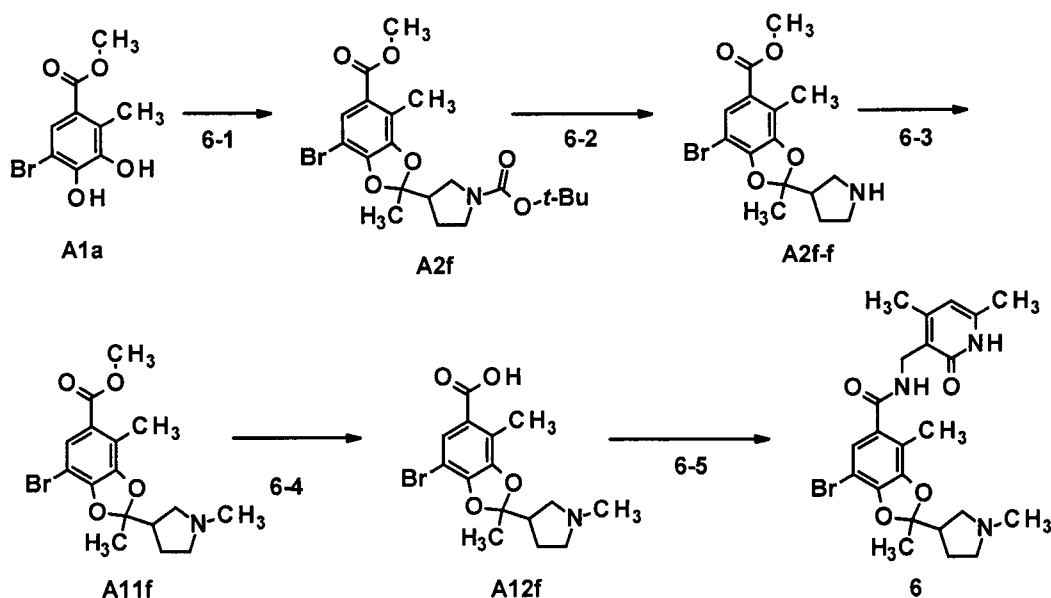
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,11-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 530, 532 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 6

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(1-metylpyrrolidin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (6)

[Công thức 29]



(Bước 6-1)

Tert-butyl 3-(7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (A2f)

Hợp chất nêu ở đề mục (2,11g, 4,62mmol, hiệu suất 54%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (2,22g, 8,50mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và tert-butyl 3-etylnylpyrrolidin-1-carboxylat (2,48g, 12,7mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2010060952.

(Bước 6-2)

Metyl 7-bromo-2,4-dimetyl-2-pyrrolidin-3-yl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2f-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,38g, 3,87mmol, hiệu suất 84%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (A2f) (2,11g, 4,62mmol) được tổng hợp ở bước 6-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68 (3H, s), 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,68-2,76 (1H, m), 2,85-3,10 (4H, m), 3,71 (1H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 356, 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 6-3)

Metyl 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(1-metylpyrrolidin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A11f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,250g, 0,675mmol, hiệu suất 60%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (A2f-f) (0,400g, 1,12mmol) được tổng hợp ở bước 6-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (3H, s), 1,78-1,85 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,72-2,78 (1H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 370, 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 6-4)

Axit 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(1-metylpyrrolidin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A12f)

Hợp chất (A11f) (245mg, 0,662mmol) được tổng hợp ở bước 6-3 được hòa tan trong metanol (2,5ml) và tetrahydrofuran (5ml). Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (1,70ml 1,70mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm trung hòa bằng axit clohydric 1M, và dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(1-metylpyrrolidin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,197g, 0,552mmol, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,68 (3H, s), 2,04-2,13 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,35-3,12 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 7,30 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 356, 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 6-5)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(1-metylpyrrolidin-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (6)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,078g, 0,159mmol, hiệu suất 29%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A12f) (0,196g, 0,550mmol) được tổng hợp ở bước 6-4.

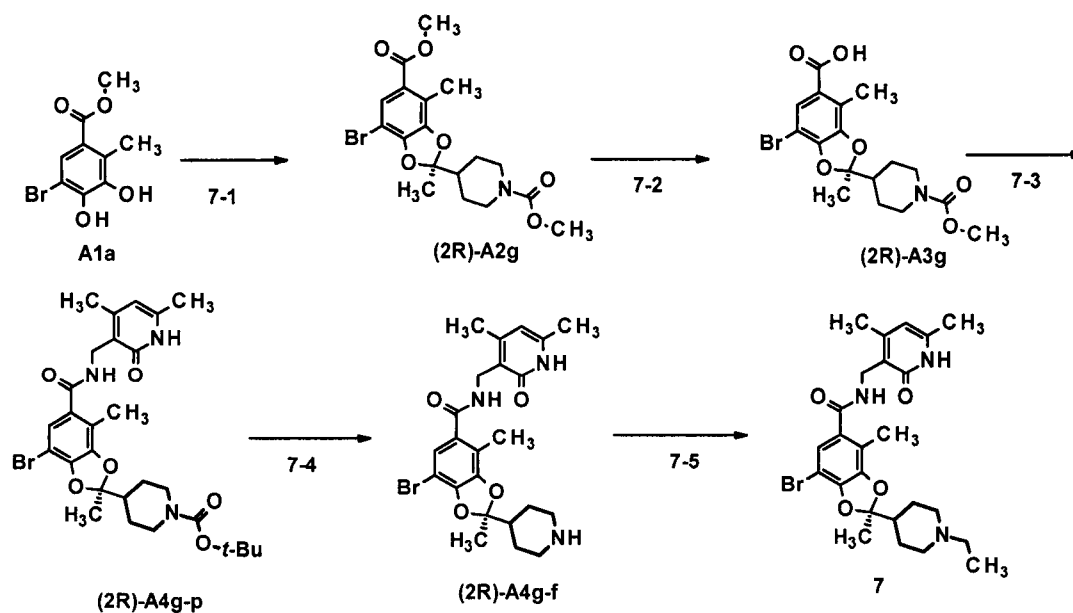
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,64 (3H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,16 (3H, d, $J = 3,0$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,10 (1H, s), 7,01 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 490, 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (7)

[Công thức 30]



(Bước 7-1)

Tert-butyl 4-[(2R)-7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat ((2R)-A2g)

Chất triết quang của hợp chất nêu ở đề mục (4,76g, 10,1mmol, hiệu suất 35%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (7,50g, 28,7mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và tert-butyl 4-etylnylpiperidin-1-carboxylat (9,02g, 43,1mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2008156739.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34-1,49 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,77-1,86 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,61-2,71 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,05-4,35 (2H, m), 7,67 (1H, s).

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân đối ảnh trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: axetonitril 100%

Tốc độ dòng chảy: 1,00mL/phút

Nhiệt độ: 25°C

Đỉnh thứ nhất: 5,7 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -4,0$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 6,9 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +3,6$ (C = 1,0, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng hợp chất ((2R)-A2g) của đỉnh thứ hai mà được tách bằng cách sử dụng cột bất đối xứng điều chế và được xác định là ở dạng R.

(Bước 7-2)

Axit (2R)-7-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic ((2R)-A3g)

Hợp chất nêu ở đề mục (9,41g, 20,6mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất ((2R)-A2g) (9,70g, 20,6mmol) được tổng hợp ở bước 7-1.

(Bước 7-3)

Tert-butyl 4-[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat ((2R)-A4g-p)

Hợp chất nêu ở đề mục (10,8g, 18,3mmol, hiệu suất 89%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất ((2R)-A3g) (9,41g, 20,6mmol) được tổng hợp ở bước 7-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,76-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,71 (2H, m), 4,19 (2H, m), 4,50 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23-7,27 (1H, m), 12,24 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 590, 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 7-4)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit ((2R)-A4g-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (8,96g, 18,3mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất ((2R)-A4g-p) (10,8g, 18,3mmol) được tổng hợp ở bước 7-3.

MS (APCI) m/z : 490, 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 7-5)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-(1-ethyl-4-piperidyl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (7)

Hợp chất nêu ở đề mục (5,40g, 10,4mmol, hiệu suất 57%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất ((2R)-A4g-f) (8,96g, 18,3mmol) được tổng hợp ở bước 7-4 và axetaldehyt (12,1g, 274mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,96 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,73-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s),

2,16 (3H, s), 2,27 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 2,87-2,93 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 518,520 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 8

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (8)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,271g, 0,537mmol, hiệu suất 88%) thu được bằng phản ứng methyl hóa tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất ((2R)-A4g-f) (0,300g, 0,612mmol) được tổng hợp ở bước 7-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,30-1,43 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,64-1,71 (2H, m), 1,74-1,85 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,76-2,83 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 504, 506 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 9

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(1-propyl-4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (9)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,136g, 0,255mmol, hiệu suất 42%) thu được bằng phản ứng propyl hóa tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất ((2R)-A4g-f) (0,301g, 0,614mmol) được tổng hợp ở bước 7-4 và propionaldehyt (0,535g, 9,20mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,82 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,29-1,44 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,75-1,87 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16-2,21 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,86-2,93 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532,534 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 10

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl]-2-[1-(2-methoxyethyl)-4-piperidyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (10)

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,131g, 1,01mmol) và 2-bromoethyl methyl ete (0,141g, 1,01mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ((2R)-A4g-f) (0,300g, 0,612mmol) được tổng hợp ở bước 7-4 trong dimethylformamid (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel cơ bản (ethyl axetat:metanol = 100:0 → 93:7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,200g, 0,364mmol, hiệu suất 60%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,41 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,62-1,71 (2H, m), 1,78-1,93 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

Ví dụ 11

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-(1-ethylsulfonyl-4-piperidyl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (11)

Hợp chất ((2R)-A4g-f) (0,390g, 0,795mmol) được tổng hợp ở bước 7-4 được hòa tan trong diclometan (5ml). Bổ sung trietylamin (0,131g, 1,29mmol) vào dung dịch này, sau đó bổ sung etansulfonyl clorua (0,123g, 0,954mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, tiếp theo là chiết bằng clorofom. Phần chiết được cô. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (clorofom:metanol = 100:0 → 96:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,367g, 0,631mmol, hiệu suất 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,19 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,73-2,82 (2H, m), 3,02 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,65-3,70 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,15 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 582, 584 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 12

(2R)-7-bromo-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-N-[(6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (12)

(Bước 12-1)

Tert-butyl 4-[(2R)-7-bromo-2,4-dimetyl-5-[(6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbamoyl]-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat ((2R)-A4h)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,83g, 2,95mmol, hiệu suất 67%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất ((2R)-A3g) (2,00g, 4,38mmol) được tổng hợp ở bước 7-2 và 3-(aminometyl)-6-metyl-4-propyl-1H-pyridin-2-on (0,869g, 4,82mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2011140324.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,33-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,58-1,69 (5H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,66 (4H, m), 4,21 (2H, br s), 4,51 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 618, 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 12-2)

(2R)-7-bromo-2,4-dimetyl-N-[(6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit ((2R)-A4h-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,53g, 2,95mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất ((2R)-A4h) (1,83g, 2,95mmol) được tổng hợp ở bước 12-1.

MS (APCI) m/z : 518, 520 ($M+H$)⁺.

(Bước 12-3)

(2R)-7-bromo-2-(1-ethyl-4-piperidyl)-2,4-dimethyl-N-[(6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (12)

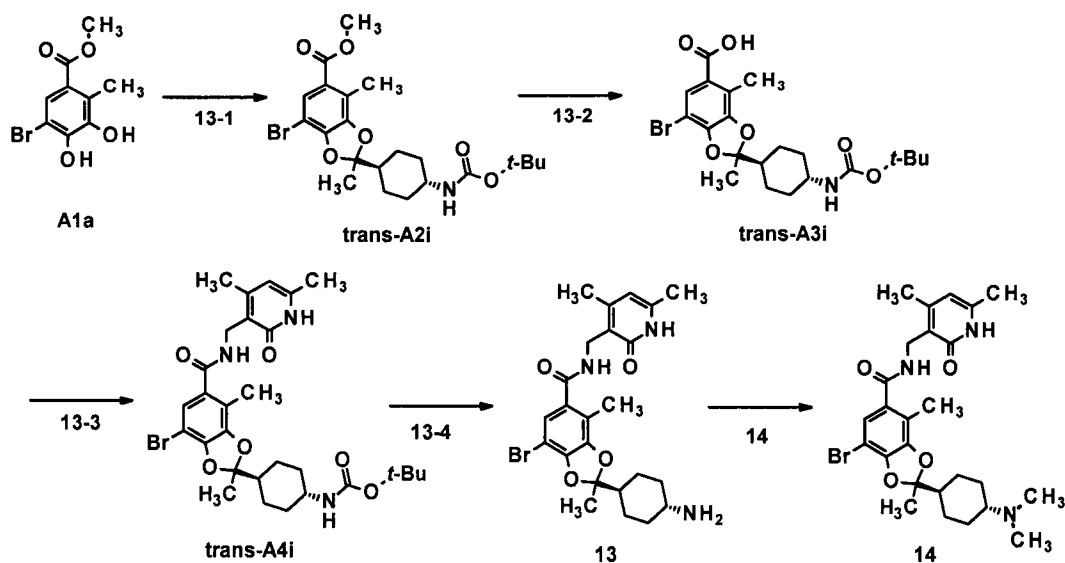
Hợp chất nêu ở đề mục (0,387g, 0,707mmol, hiệu suất 37%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất ((2R)-A4h-f) (1,00g, 1,93mmol) được tổng hợp ở bước 12-2 và axetaldehyt (1,28g, 28,9mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 0,96 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,29-1,40 (2H, m), 1,46-1,56 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,73 (2H, m), 1,74-1,88 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,27 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,44-2,49 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,88 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 546, 548 ($M+H$)⁺.

Các ví dụ 13 và 14

[Công thức 31]



Ví dụ 13

2-(trans-4-Aminoxyclohexyl)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (13)

(Bước 13-1)

Metyl 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-A2i)

Hợp chất nêu ở đề mục (38,9g, 80,3mmol, hiệu suất 89%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (23,5g, 90,0mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1, hợp chất (S13) (9,02g, 43,1mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13, triruteni(0) dodecacarbonyl (1,44g, 2,25mmol), và 5-(di-tert-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'H-[1,4']bipyrazol (3,42g, 6,75mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,31-3,46 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, br s), 7,67 (1H, s).

(Bước 13-2)

Axit 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (trans-A3i)

Hợp chất nêu ở đề mục (22,8g, 48,5mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (trans-A2i) (23,5g, 48,5mmol) được tổng hợp ở bước 13-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,25-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,35-3,48 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 7,80 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 468, 470 (M-H)⁻.

(Bước 13-3)

Tert-butyl N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-A4i)

Hợp chất nêu ở đề mục (26,8g, 44,3mmol, hiệu suất 91%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-A3i) (22,8g, 48,5mmol) được tổng hợp ở bước 13-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,15 (2H, m), 1,23-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,49 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,21 (1H, t, $J = 5,5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 604, 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 13-4)

2-(trans-4-Aminoxyclohexyl)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (13)

Hợp chất nêu ở đề mục (4,20g, 8,33mmol, hiệu suất 83%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-A4i) (6,04g, 9,99mmol) được tổng hợp ở bước 13-3, tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký silicagel cơ bản (ethyl axetat:metanol = 100:0 $\rightarrow$ 30:70).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,93-1,05 (2H, m), 1,08-1,23 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,39-2,49 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 504, 506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 14

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (14)

(Bước 14)

Hợp chất nêu ở đề mục (20,0g, 37,6mmol, hiệu suất 90%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (13) (21,0g, 41,6mmol) được tổng hợp ở bước 13-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,08-1,23 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532, 534 ($M+H$) $^+$.

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân đối ảnh trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-3 4,6mm ID x 150mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:etanol:diethylamin = 60:40:0,04 (thể tích/thể tích)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 35°C

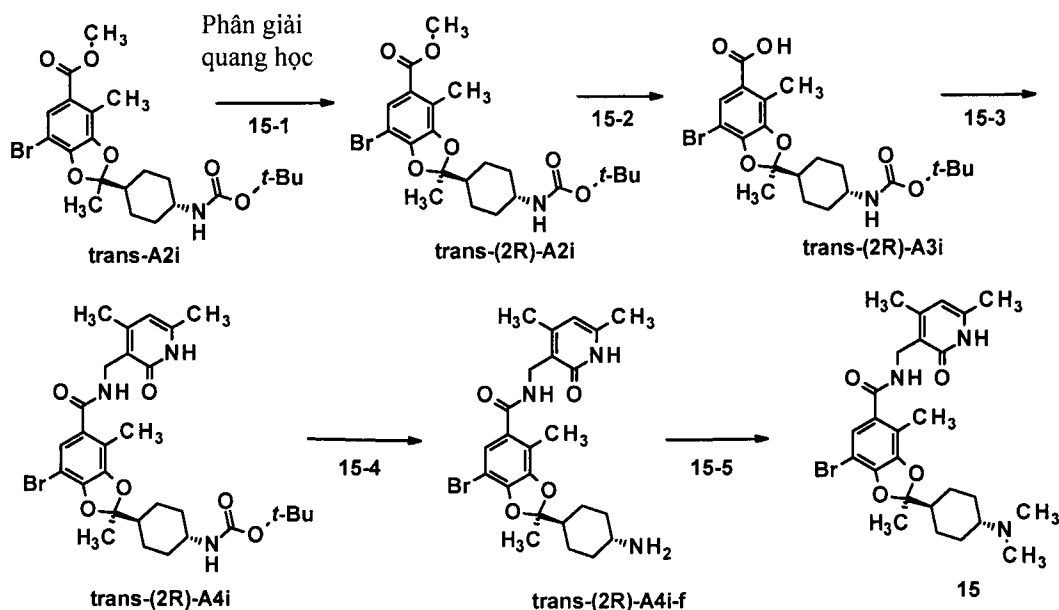
Đỉnh thứ nhất: 4,4 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ ($C = 1,0$, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 6,6 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +9,0$ ($C = 1,0$, clorofom))

Ví dụ 15

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (15)

[Công thức 32]



(Bước 15-1)

(2R)-metyl 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (**trans-(2R)-A2i**)

Hợp chất (**trans-A2i**) được tổng hợp ở bước 13-1 được phân giải thành từng chất đồng phân quang học trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:etanol = 98:2 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 25°C

Đỉnh thứ nhất: 11,2 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -6,5$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 12,3 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +6,3$ (C = 1,0, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng hợp chất (**trans-(2R)-A2i**) của đỉnh thứ hai mà được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế và được xác định là ở dạng R.

(Bước 15-2)

Axit (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (**trans-(2R)-A3i**)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,903g, 1,92mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A2i) (đỉnh thứ hai, 0,956g, 1,97mmol) được tách ở bước 15-1.

(Bước 15-3)

Tert-butyl N-[trans-4-[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-(2R)-A4i)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,801g, 1,32mmol, hiệu suất 69%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A3i) (0,903g, 1,92mmol) được tổng hợp ở bước 15-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,15 (2H, m), 1,21-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,75-1,84 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 4,41-4,45 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,95 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 6,0 Hz).

MS (APCI) m/z: 604, 606 (M+H)⁺.

(Bước 15-4)

(2R)-2-(trans-4-aminocyclohexyl)-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (trans-(2R)-A4i-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,668g, 1,32mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A4i) (0,801g, 1,32mmol) được tổng hợp ở bước 15-3.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,93-1,05 (2H, m), 1,08-1,23 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,39-2,49 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

(Bước 15-5)

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (15)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,616g, 1,16mmol, hiệu suất 87%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A4i-f) (0,668g, 1,32mmol) được tổng hợp ở bước 15-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,20 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,90 (5H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -7,2$ (C = 1,0, clorofom)

Hợp chất này phù hợp với hợp chất của đỉnh thứ nhất thu được trong các điều kiện phân giải sử dụng cột bất đối xứng được mô tả trong ví dụ 14.

Ví dụ 16

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (16)

(Bước 16-1)

tert-butyl N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl]carbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (0,237g, 0,382mmol, hiệu suất 74%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,243g, 0,517mmol) được tổng hợp ở bước 13-2 và 3-(aminomethyl)-4-methoxy-6-methyl-1H-pyridin-2-on hydroclorua (0,116g, 0,568mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO20131201042.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,06-1,21 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,07-3,20 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (2H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,09 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,95 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 11,45 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 620, 622 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 16-2)

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-7-bromo-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,187g, 0,359mmol, hiệu suất 94%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[7-bromo-5-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metylcarbamoil]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamit (0,237g, 0,382mmol) được tổng hợp ở bước 16-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,89-1,04 (2H, m), 1,06-1,23 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,71-1,83 (5H, m), 2,09 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,37-2,50 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,09 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).

MS (APCI) m/z : 520, 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 16-3)

7-bromo-2-[trans-4-(dimetylamin)xyclohexyl]-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,126g, 0,229mmol, hiệu suất 64%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-7-bromo-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,187g, 0,359mmol) được tổng hợp ở bước 16-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,06-1,22 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,78 (3H, s),

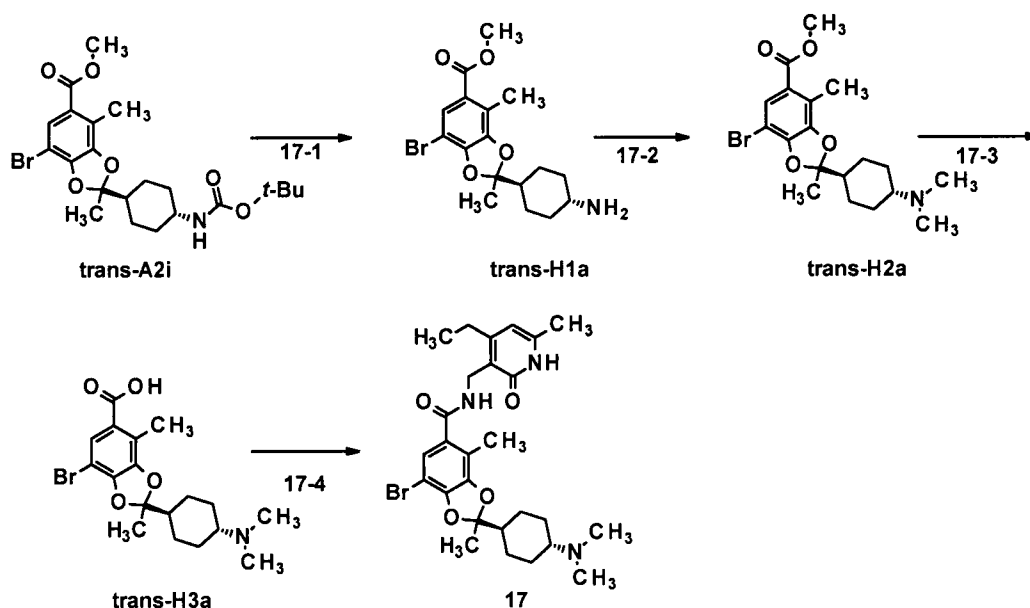
4,15 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,4 Hz), 11,4 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 548, 550 (M+H)⁺.

Ví dụ 17

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (17)

[Công thức 33]



(Bước 17-1)

Metyl 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-7-bromo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-H1a)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,160g, 0,417mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-A2i) (0,200g, 0,413mmol) được tổng hợp ở bước 13-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,15 (2H, m), 1,24-1,33 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,89-1,97 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,60-2,68 (1H, m), 3,85 (3H, d, J = 1,2 Hz), 7,67 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 384, 386 (M+H)⁺.

(Bước 17-2)

Metyl 7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xylohexyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-H2a)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,124g, 0,417mmol, hiệu suất 93%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-H1a) (0,124g, 0,413mmol) được tổng hợp ở bước 17-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16-1,31 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,78-1,86 (1H, m), 1,90-2,05 (4H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,66 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 412, 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 17-3)

Axit 7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xylohexyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (trans-H3a)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,597g, 0,505mmol, hiệu suất 47%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 6-4 sử dụng hợp chất (trans-H2a) (0,523g, 1,27mmol) được tổng hợp ở bước 17-2.

MS (ESI) m/z : 398, 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 17-4)

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xylohexyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (17)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,245g, 0,448mmol, hiệu suất 75%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-H3a) (0,238g, 0,597mmol) được tổng hợp ở bước 17-3 và 3-(aminometyl)-4-etyl-6-metyl-1H-pyridin-2-on (0,119g, 0,717mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2011140324.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,21-1,30 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,75-1,90 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,28

(3H, s), 2,71 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 4,52 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,99 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,26 (1H, t, $J = 5,5$ Hz).

MS (ESI) m/z : 546, 548 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 18

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-N-[(6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (18)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,314g, 0,560mmol, hiệu suất 75%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-H3a) (0,297g, 0,745mmol) được tổng hợp ở bước 17-3 và 3-(aminomethyl)-6-methyl-4-propyl-1H-pyridin-2-on (0,161g, 0,894mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2011140324.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,19-1,28 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (4H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,27 (9H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 4,51 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,96 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,25 (1H, t, $J = 5,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 560, 562 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 19

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-[trans-4-(ethylamino)cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (19)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,360g, 0,676mmol, hiệu suất 68%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (13) (0,500g, 0,992mmol) được tổng hợp ở bước 13-4 và axetaldehyt (0,440g, 9,99mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,90-1,02 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,75-1,85 (3H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,23-2,33 (1H, m), 2,52 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,12 (1H, t, $J = 4,9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 532, 534 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 20

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-[trans-4-[N-etyl(N-metyl)amino]xyclohexyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (20)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,065g, 0,119mmol, hiệu suất 63%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (19) (0,100g, 0,188mmol) được tổng hợp ở ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,08-1,27 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,24-2,343 (1H, m), 2,41 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 546, 548 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 21

7-bromo-2-[trans-4-(diethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (21)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,065g, 0,116mmol, hiệu suất 39%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (19) (0,160g, 0,300mmol) được tổng hợp ở ví dụ 19 và axetaldehyt (0,132g, 3,00mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,93 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,08-1,27 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,44 (4H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,49 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 560, 562 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 22

7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (22)

(Bước 22-1)

Metyl 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,443g, 0,911mmol, hiệu suất 59%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,400g, 1,53mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và tert-butyl N-[(3R,6S)-6-etylnyltetrahydropyran-3-yl]carbammat (0,414g, 1,84mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2007105154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22-1,34 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,63 (1H, m), 1,67-1,76 (3H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,99-3,07 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,10-4,19 (1H, m), 4,21-4,41 (1H, m), 7,68 (1H, s).

[0373]

(Bước 22-2)

Axit 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,423g, 0,895mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,443g, 0,911mmol) được tổng hợp ở bước 22-1.

(Bước 22-3)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,212g, 0,349mmol, hiệu suất 39%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,423g, 0,895mmol) được tổng hợp ở bước 22-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,34 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,62 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,75-1,87 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,97-3,06 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (1H, s), 12,35 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 606, 608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 22-4)

2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,177g, 0,350mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamit (0,212g, 0,349mmol) được tổng hợp ở bước 22-3.

MS (APCI) m/z : 506, 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 22-5)

7-bromo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit
(22)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,169g, 0,316mmol, hiệu suất 90%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,177g, 0,350mmol) được tổng hợp ở bước 22-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,29-1,47 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,73-1,80 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,16 (3H, s), 2,16-2,23 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,99-4,05 (1H, m),

4,21 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,15 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 534, 536 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 23

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (23)

Hợp chất (14) (200mg, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 được hòa tan trong metanol (5ml). Bổ sung axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (0,094ml, 0,376mmol) và chất xúc tác paladi-cacbon 10% (0,200g) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trong môi trường hydro. Sau khi làm sạch bằng nitơ, chất xúc tác được lọc bỏ thông qua Celit, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được làm trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M, tiếp theo là chiết bằng metanol 20% trong diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,098g, 0,215mmol, hiệu suất 57%) ở dạng loại brom.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,19-1,32 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,93-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,19-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 454 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 24

7-bromo-2-[trans-4-[(dimethylamino)methyl]cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (24)

(Bước 24-1)

Methyl 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]cyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,28g, 2,57mmol, hiệu suất 84%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,800g, 3,06mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S16) (1,09g, 4,60mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 16.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,88-1,00 (2H, m), 1,16-1,27 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,78-1,88 (3H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,59 (1H, br s), 7,66 (1H, s).

(Bước 24-2)

Axit 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]xyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (1,24g, 2,57mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng methyl 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]xyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (1,28g, 2,57mmol) được tổng hợp ở bước 24-1.

(Bước 24-3)

tert-butyl N-[[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]methyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (1,26g, 2,04mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[trans-4-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]xyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (1,24g, 2,57mmol) được tổng hợp ở bước 24-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,88-1,00 (2H, m), 1,15-1,27 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,77-1,86 (3H, m), 1,90-1,94 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,49 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,59 (1H, br s), 5,95 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,20 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,55 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 618, 620 (M^+)

(Bước 24-4)

2-[trans-4-(Aminometyl)xyclohexyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,923g, 1,78mmol, hiệu suất 87%) thu được ở dạng amino bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[[trans-4-[7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl)metyl]carbamit (1,26g, 2,04mmol) được tổng hợp ở bước 24-3. MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Bước 24-5)

7-bromo-2-[trans-4-[(dimethylamino)metyl]xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (24)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,116g, 0,213mmol, hiệu suất 55%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[trans-4-(aminometyl)xyclohexyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,200g, 0,386mmol) được tổng hợp ở bước 24-4.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,89-1,00 (2H, m), 1,19-1,30 (2H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,81-1,96 (5H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,21 (6H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,98 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 546, 548 (M+H)⁺.

Ví dụ 25

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (25)

(Bước 25-1)

tert-butyl 4-[(7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,280g, 0,578mmol, hiệu suất 76%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,200g, 0,766mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S10) (0,257g, 1,15mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 10.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,13-1,29 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,71-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,64-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,95-4,15 (2H, m), 7,69 (1H, s).

(Bước 25-2)

Axit 7-bromo-2-[(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,258g, 0,548mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng tert-butyl 4-[(7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat (0,280g, 0,578mmol) được tổng hợp ở bước 25-1.

(Bước 25-3)

tert-butyl 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbonyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,327g, 0,564mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,258g, 0,548mmol) được tổng hợp ở bước 25-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,10-1,27 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,69-1,79 (3H, m), 1,91 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,63-2,74 (2H, m), 3,90-4,15 (2H, m), 4,50 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,25 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 604, 606 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 25-4)

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(4-piperidylmethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,235g, 0,466mmol, hiệu suất 83%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]piperidin-1-carboxylat (0,327g, 0,564mmol) được tổng hợp trong (bước 25-3.

MS (APCI) m/z: 504, 506 (M+H)⁺.

(Bước 25-5)

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[(1-methyl-4-piperidyl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (25)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,198g, 0,382mmol, hiệu suất 82%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(4-piperidylmethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,235g, 0,466mmol) được tổng hợp ở bước 25-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,12-1,29 (2H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,64-1,71 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 1,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,08 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

Ví dụ 26

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-[(1-etyl-4-piperidyl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (26)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,632g, 1,19mmol, hiệu suất 60%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(4-piperidylmethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (1,00g, 1,98mmol) được tổng hợp ở bước 25-4 và axetaldehyt (0,873g, 19,8mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,12-1,26 (2H, m), 1,38-1,55 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,65-1,72 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,89 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,23 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 2,73-2,80 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,17 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 532, 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 27

7-bromo-2-[[cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (27)

(Bbước 27-1)

Metyl 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,47g, 2,96mmol, hiệu suất 96,4%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,800g, 0,3,06mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S11) (1,09g, 4,60mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 11.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,56-1,75 (5H, m), 1,69 (3H, s), 1,94 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,37 (3H, s), 3,49 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,58 (1H, br s), 7,68 (1H, s).

(Bước 27-2)

Axit 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (1,43g, 2,96mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (1,47g, 2,96mmol) được tổng hợp ở bước 27-1.

MS (ESI) m/z : 506, 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(Bước 27-3)

tert-butyl N-[cis-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]xyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (1,68g, 2,71mmol, hiệu suất 92%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[[cis-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (1,43g, 2,99mmol) được tổng hợp ở bước 27-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (9H, s), 1,40-1,49 (8H, m), 1,66 (3H, s), 1,66-1,75 (1H, m), 1,90 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,28-3,37 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 5,1 Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 618, 620 (M+H)⁺.

(Bước 27-4)

2-[(cis-4-Aminoxyclohexyl)methyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamide

Hợp chất nêu ở đề mục (0,961g, 1,85mmol, hiệu suất 68%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[cis-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]xyclohexyl]carbamate (1,68g, 2,71mmol) được tổng hợp ở bước 27-3.

MS (ESI) m/z: 518, 520 (M+H)⁺.

(Bước 27-5)

7-bromo-2-[[cis-4-(dimethylamino)xyclohexyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamide (27)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,112g, 0,205mmol, hiệu suất 53%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(cis-4-

aminoxyclohexyl)methyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,200g, 0,386mmol) được tổng hợp ở bước 27-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,43-1,56 (4H, m), 1,60-1,73 (4H, m), 1,67 (3H, s), 1,92-1,98 (1H, m), 2,02 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,13-2,20 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 546, 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 28

7-bromo-2-[[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl)methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (28)

(Bước 28-1)

Metyl 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,17g, 2,96mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1a) (0,800g, 0,3,06mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S12) (1,09g, 4,60mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 12.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,17 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,43-1,60 (1H, m), 1,68 (3H, s), 1,82-1,92 (4H, m), 1,98 (2H, d, $J = 9,7$ Hz), 2,37 (3H, s), 3,26-3,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,34 (1H, br s), 7,68 (1H, s).

(Bước 28-2)

Axit 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (1,14g, 2,36mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (1,17g, 2,36mmol) được tổng hợp ở bước 28-1.

MS (ESI) m/z : 482, 484 (M-H)⁻.

(Bước 28-3)

tert-butyl N-[trans-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]xyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (1,39g, 2,24mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-[[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (1,14g, 2,36mmol) được tổng hợp ở bước 28-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96-1,13 (4H, m), 1,30-1,46 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,68-1,81 (4H, m), 1,85 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,06-3,15 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, s), 8,15 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 618, 620 (M+H)⁺.

(Bước 28-4)

2-[(trans-4-aminocyclohexyl)methyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamide

Hợp chất nêu ở đề mục (0,830g, 1,60mmol, hiệu suất 71%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]xyclohexyl]carbamate (1,39g, 2,24mmol) được tổng hợp ở bước 28-3.

MS (ESI) m/z : 518, 520 (M+H)⁺.

(Bước 28-5)

7-bromo-2-[[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamide (28)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,137g, 0,251mmol, hiệu suất 65%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(trans-4-aminoxyclohexyl)methyl]-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,200g, 0,386mmol) được tổng hợp ở bước 28-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,00-1,26 (4H, m), 1,46-1,58 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,85-1,99 (4H, m), 1,88 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,14 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,16-2,22 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,99 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 546, 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 29

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[[[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (29)

(Bước 29-1)

tert-butyl (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methoxy]pyrrolidin-1-carboxylat

Chất triệt quang của hợp chất nêu ở đề mục (1,98g, 4,07mmol, hiệu suất 50%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (2,15g, 8,24mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và tert-butyl (3S)-3-prop-2-ynoxypyrolidin-1-carboxylat (2,78g, 12,4mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (8), pp 2570-2572.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,74 (3H, s), 1,84-1,93 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,25-3,47 (4H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,13-4,18 (1H, m), 7,69 (1H, s).

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân không đối quang trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL AY-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:2-propanol = 90:10 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Đỉnh thứ nhất: 8,4 phút

Đỉnh thứ hai: 10,3 phút

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng đỉnh thứ hai được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế.

(Bước 29-2)

Axit (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (1,17g, 2,47mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng tert-butyl (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]metoxy]pyrrolidin-1-carboxylat (đỉnh thứ hai, 1,20g, 2,47mmol) được tổng hợp ở bước 29-1.

MS (APCI) m/z: 470, 472 (M-H)⁻.

(Bước 29-3)

tert-butyl (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]metoxy]pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,32g, 2,18mmol, hiệu suất 89%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit (2R)-7-bromo-2-[[[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (1,17g, 2,47mmol) được tổng hợp ở bước 29-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,71 (3H, br s), 1,82-1,98 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,29-3,47 (4H, m), 3,64 (2H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,29 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 606,608 (M+H)⁺.

(Bước 29-4)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (1,01g, 1,99mmol, hiệu suất 93%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl (3S)-3-[[[(2R)-7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methoxy]pyrrolidin-1-carboxylat (1,30g, 2,14mmol) được tổng hợp ở bước 29-3.

MS (APCI) m/z: 506,508 (M+H)⁺.

(Bước 29-5)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[[[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (29)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,442g, 0,849mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng (2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[[[(3S)-pyrrolidin-3-yl]oxymethyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,500g, 0,987mmol) được tổng hợp ở bước 29-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52-1,61 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,90-2,01 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (6H, s), 2,18-2,27 (2H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 3,63 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,06-4,12 (1H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,96 (1H, s), 8,17 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 520,522 (M+H)⁺.

Ví dụ 30

7-Clo-2-[2-(dimethylamino)spiro[3,3]heptan-6-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (30)

(Bước 30-1)

Metyl 2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3,3]heptan-6-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,555g, 1,23mmol, hiệu suất 89%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1b) (0,300g, 1,38mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và hợp chất (S8-2) (0,489g, 2,08mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 8.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,55 (3H, s), 1,70-1,85 (2H, m), 1,92-2,16 (4H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,40-2,52 (1H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,89-4,02 (1H, m), 4,54-4,68 (1H, m), 7,52 (1H, s).

(Bước 30-2)

Axit 2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3,3]heptan-6-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,538g, 1,23mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3,3]heptan-6-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,555g, 1,23mmol) được tổng hợp ở bước 30-1.

MS (APCI) m/z : 436 (M-H) $^-$.

(Bước 30-3)

tert-butyl N-[6-[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]spiro[3,3]heptan-2-yl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (0,683g, 1,20mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)spiro[3,3]heptan-6-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,538g, 1,23mmol) được tổng hợp ở bước 30-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,68-1,84 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28-2,40 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 2,64-2,76 (1H, m), 3,90-4,02 (1H, m), 4,49 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,54-4,64 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,24 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 11,7 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 572 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 30-4)

2-(2-Aminospiro[3.3]heptan-6-yl)-7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,564g, 1,20mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[6-[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]spiro[3.3]heptan-2-yl]carbamit (0,683g, 1,20mmol) được tổng hợp ở bước 30-3.

MS (APCI) m/z : 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 30-5)

7-Clo-2-[2-(dimethylamino)spiro[3.3]heptan-6-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (30)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,057g, 0,115mmol, hiệu suất 21%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(2-aminospiro[3.3]heptan-6-yl)-7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,257g, 0,543mmol) được tổng hợp ở bước 30-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,52 (3H, s), 1,59-1,66 (1H, m), 1,67-1,74 (1H, m), 1,78-1,98 (4H, m), 1,94 (6H, s), 2,00-2,13 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,30-2,42 (1H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 11,47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 500 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 31

(2R)-7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (31)

(Bước 31-1)

tert-butyl 4-[(2R)-7-clo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat

Chất triệt quang của hợp chất nêu ở đề mục (8,47g, 19,9mmol, hiệu suất 50,7%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1b) (8,50g, 39,2mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và tert-butyl 4-etylnylpiperidin-1-carboxylat (12,3g, 58,9mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2008156739.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,45 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,87 (2H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,58-2,73 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,10 (2H, m), 7,55 (1H, s).

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân không đối quang trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:2-propanol:metanol = 97:1:2 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Đỉnh thứ nhất: 7,1 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -18,4$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 7,9 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +17,7$ (C = 1,0, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng đỉnh thứ hai được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế.

(Bước 31-2)

Axit (2R)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,827g, 2,01mmol, hiệu suất 85%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng tert-butyl 4-[(2R)-7-clo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat (đỉnh thứ hai, 1,01g, 2,37mmol) được tổng hợp ở bước 31-1.

(Bước 31-3)

tert-butyl 4-[(2R)-7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,986g, 1,81mmol, hiệu suất 90%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit (2R)-2-(1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidyl)-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,827g, 2,01mmol) được tổng hợp ở bước 31-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31-1,43 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,75-1,86 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,60-2,72 (2H, m), 4,13-4,28 (2H, m), 4,49 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,95 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 31-4)

(2R)-7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimetyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,805g, 1,81mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl 4-[(2R)-7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat (0,986g, 1,81mmol) được tổng hợp ở bước 31-3.

MS (APCI) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 31-5)

(2R)-7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (31)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,508g, 1,07mmol, hiệu suất 59%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng (2R)-7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,805g, 1,81mmol) được tổng hợp ở bước 31-4 và axetaldehyt (1,19g, 27,1mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,66-1,89 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,27 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,87-2,88 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

Ví dụ 32

7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[trans-4-(metylamino)xyclohexyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (32)

(Bước 32-1)

Metyl 2-[trans-4-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,475g, 1,05mmol, hiệu suất 76%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1b) (0,300g, 1,38mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và hợp chất (S14) (0,493g, 2,08mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 14.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,52 (4H, m), 1,46 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,72-1,86 (3H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,71 (3H, br s), 3,60-4,06 (1H, m), 3,85 (3H, s), 7,53 (1H, s).

(Bước 32-2)

Axit 2-[trans-4-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,460g, 1,05mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[trans-4-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,475g, 1,05mmol) được tổng hợp ở bước 32-1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30-1,52 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,72-1,86 (3H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,71 (3H, br s), 7,77 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 438 (M-H) $^-$.

(Bước 32-3)

tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]-N-metyl-carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,559g, 0,973mmol, hiệu suất 93%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[trans-4-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,460g, 1,05mmol) được tổng hợp ở bước 32-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,24-1,50 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,71-1,81 (3H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,70 (3H, br s), 3,58-4,06 (1H, br m), 4,49 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,27 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 12,2 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 574 (M+H) $^+$.

(Bước 32-4)

7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[trans-4-(metylamino)xyclohexyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (32)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,297g, 0,626mmol, hiệu suất 64%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-

[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]-N-methyl-carbamat (0,559g, 0,973mmol) được tổng hợp ở bước 32-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87-0,99 (2H, m), 1,08-1,21 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,74-1,87 (3H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,20 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,84 (1H, s), 6,82 (1H, s), 8,12 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).

MS (APCI) m/z : 474 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 33

7-Clo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-[trans-4-[formyl(methyl)amino]xyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (33)

Hợp chất (32) (0,100g, 0,211mmol) được tổng hợp ở bước 32-4 được hòa tan trong toluen (4ml) và axit formic (2ml). Bổ sung axetic anhydrit (0,001g, 0,011mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, tiếp theo là chiết bằng cách bổ sung etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:metanol = 100:0 $\rightarrow$ 60:40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,034g, 0,069mmol, hiệu suất 33%) ở dạng formyl.

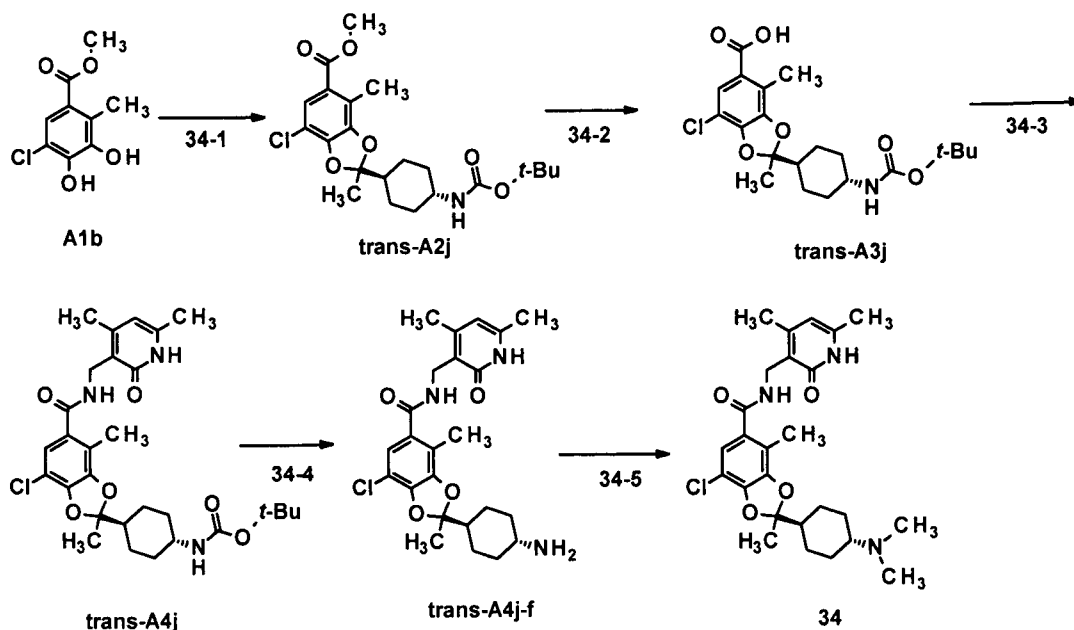
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,37-1,47 (2H, m), 1,63 (3H, s), 1,63-1,81 (4H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,45-3,50 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,87 (1H, s), 8,12 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 502 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 34

7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xcyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (34)

[Công thức 34]



(Bước 34-1)

Metyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xcyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-A2j)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,00g, 2,28mmol, hiệu suất 49%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1b) (1,00g, 4,62mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và hợp chất (S13) (1,55g, 6,93mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,62 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,33-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,37 (1H, br s), 7,53 (1H, s).

(Bước 34-2)

Axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xcyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (trans-A3j)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,972g, 2,28mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (trans-A2j) (1,00g, 2,28mmol) được tổng hợp ở bước 34-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04-1,16 (2H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,35-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, br s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 424 (M-H) $^-$.

(Bước 34-3)

tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-A4j)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,676g, 1,21mmol, hiệu suất 52,9%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-A3j) (0,972g, 2,28mmol) được tổng hợp ở bước 34-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,16 (2H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 4,40 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,50 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,97 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,28 (1H, t, $J = 6,1$ Hz).

MS (APCI) m/z : 560 (M+H) $^+$.

(Bước 34-4)

2-(trans-4-Aminoxyclohexyl)-7-clo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (trans-A4j-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,555g, 1,21mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-A4j) (0,676g, 1,21mmol) được tổng hợp ở bước 34-3.

MS (APCI) m/z : 460 (M+H) $^+$.

(Bước 34-5)

7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (34)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,425g, 0,872mmol, hiệu suất 72%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-A4j-f) (0,555g, 1,21mmol) được tổng hợp ở bước 34-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,04-1,21 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,73-1,90 (5H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân quang học trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:etanol:diethylamin = 60:40:0,04 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 35°C

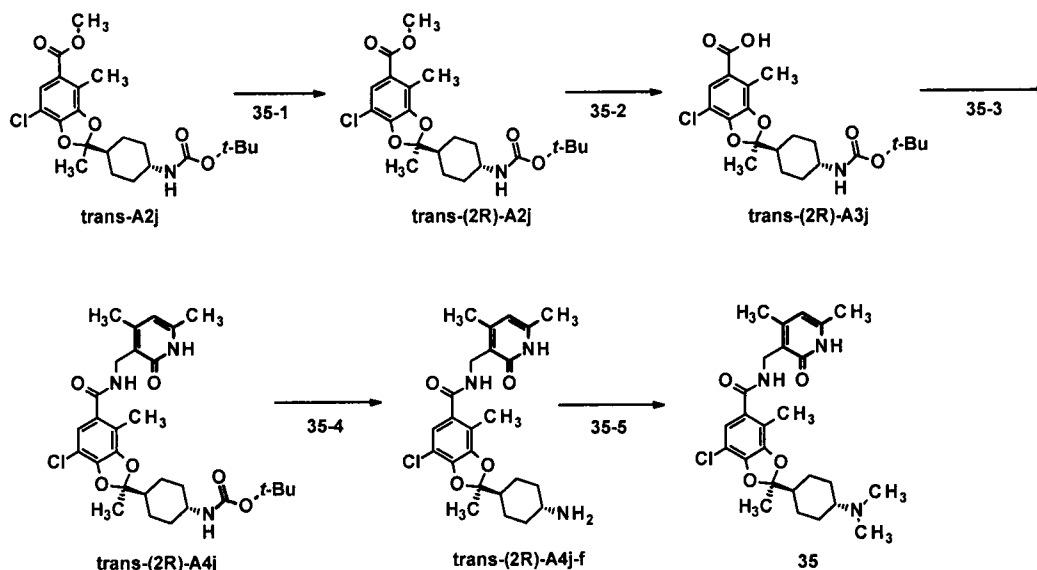
Đỉnh thứ nhất: 6,5 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +1,0$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 9,6 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -0,9$ (C = 1,0, clorofom))

Ví dụ 35

(2R)-7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (35)

[Công thức 35]



(Bước 35-1)

Metyl (2R)-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-(2R)-A2j)

Hợp chất (trans-A2j) được tổng hợp ở bước 34-1 được phân giải thành từng chất đồng phân quang học trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:etanol = 98:2 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 25°C

Đỉnh thứ nhất: 10,7 phút ($[\alpha]_D^{20} = -18,3$ (C = 0,92, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 11,7 phút ($[\alpha]_D^{20} = +18,3$ (C = 0,96, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng đỉnh thứ hai được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế.

(Bước 35-2)

Axit (2R)-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (trans-(2R)-A3j)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,227g, 0,532mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A2j) (đỉnh thứ hai, 0,234g, 0,532mmol) được tách ở bước 35-1.

(Bước 35-3)

tert-butyl N-[trans-4-[(2R)-7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-(2R)-A4j)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,298g, 0,532mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A3j) (0,227g, 0,532mmol) được tổng hợp ở bước 35-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,16 (2H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 4,35-4,41 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 6,1 Hz).

MS (APCI) m/z: 560 (M+H)⁺.

(Bước 35-4)

(2R)-2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (trans-(2R)-A4j-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,241g, 0,524mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A4j) (0,298g, 0,532mmol) được tổng hợp ở bước 35-3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Bước 35-5)

(2R)-7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (35)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,187g, 0,383mmol, hiệu suất 73%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-(2R)-A4j-f) (0,241g, 0,524mmol) được tổng hợp ở bước 35-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08-1,21 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,77-1,90 (5H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,13 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +1,0$ (C = 1,0, clorofom)

Hợp chất này phù hợp với hợp chất của đỉnh thứ nhất thu được trong các điều kiện phân giải sử dụng cột bất đối được mô tả trong ví dụ 34.

Ví dụ 36

7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (36)

Hợp chất của ví dụ 36 thu được theo cách giống như trong các bước 13-3, 13-4, và 13-5.

(Bước 36-1)

tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoil]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,263g, 0,456mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-A3j) (0,242g, 0,568mmol) được tổng hợp ở bước 34-2 và 3-(aminometyl)-4-metoxi-6-metyl-1H-pyridin-2-on hydroclorua (0,128g, 0,625mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO20131201042.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,22 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,73-1,87 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,05-3,22 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,08 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,8 Hz), 11,4 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 576 (M+H)⁺.

(Bước 36-2)

2-(trans-4-Aminoxyclohexyl)-7-clo-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,206g, 0,434mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbammat (0,263g, 0,456mmol) được tổng hợp ở bước 36-1.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91-1,04 (2H, m), 1,08-1,22 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,71-1,82 (5H, m), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,38-2,47 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,3 Hz), 6,08 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,3 Hz).

MS (APCI) m/z: 476 (M+H)⁺.

(Bước 36-3)

7-Clo-2-[trans-4-(dimetylamino)xyclohexyl]-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (36)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,157g, 0,311mmol, hiệu suất 72%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbammat (0,206g, 0,434mmol) được tổng hợp ở bước 36-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,06-1,22 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,72-1,90 (5H, m), 2,00-2,19 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 4,4 Hz), 11,4 (1H, brs).

MS (APCI) m/z: 504 (M+H)⁺.

Ví dụ 37

7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (37)

(Bước 37-1)

tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,528g, 0,920mmol, hiệu suất 65%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-A3j) (0,602g, 1,41mmol) được tổng hợp ở bước 34-2 và 3-(aminometyl)-4-etyl-6-metyl-1H-pyridin-2-on (0,259g, 1,56mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2011140324.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,15 (2H, m), 1,20 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,25-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,72-1,85 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,71 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,32-3,45 (1H, m), 4,39 (1H, br s), 4,51 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,98 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,22-7,31 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 574 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 37-2)

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-7-clo-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,436g, 0,920mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[7-clo-5-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamit (0,528g, 0,920mmol) được tổng hợp ở bước 37-1.

MS (APCI) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 37-3)

7-Clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (37)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,399g, 0,794mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-7-clo-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,436g, 0,920mmol) được tổng hợp ở bước 37-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,12-1,19 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,89 (5H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,51 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,23 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,90 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,14 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 502 (M+H)⁺.

Ví dụ 38

7-Clo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (38)

(Bước 38-1)

Methyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-7-clo-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,379g, 0,857mmol, hiệu suất 74%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1b) (0,250g, 1,15mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và tert-butyl N-[(3R,6S)-6-etylnyltetrahydropyran-3-yl]carbamate (0,390g, 1,73mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO2007105154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,35 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,52-1,63 (1H, m), 1,70, 1,71 (3H, s x2), 1,81-1,90 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,99-3,07 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12-4,30 (2H, m), 7,55 (1H, s).

(Bước 38-2)

Axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,346g, 0,833mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,379g, 0,858mmol) được tổng hợp ở bước 38-1.

MS (APCI) m/z: 426 (M-H)⁻.

(Bước 38-3)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (0,457g, 0,813mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,348g, 0,814mmol) được tổng hợp ở bước 38-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,72 (1H, m), 1,67, 1,68 (3H, s x2), 1,77-1,88 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,98-3,06 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,52-3,74 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,49 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,96 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,73 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 562 (M+H)⁺.

(Bước 38-4)

2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục (0,343g, 0,742mmol, hiệu suất 91%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-

1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamate (0,457g, 0,813mmol) được tổng hợp ở bước 38-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,09-1,22 (1H, m), 1,29-1,44 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,62-1,71 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,42-2,58 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 4,19 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,88 (1H, s), 6,81 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 5,6$ Hz).

MS (APCI) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 38-5)

7-Clo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (38)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,132g, 0,269mmol, hiệu suất 37%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-clo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,337g, 0,730mmol) được tổng hợp ở bước 38-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,30-1,46 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,20 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,84 (1H, s), 6,83 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 11,47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 39

7-Clo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (39)

(Bước 39-1)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-clo-5-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamamat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,191g, 0,331mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,165g, 0,386mmol) được tổng hợp ở bước 38-2 và 3-(aminometyl)-4-metoxo-6-metyl-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua (0,087g, 0,424mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 20131201042.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,28-1,51 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,94-3,04 (1H, m), 3,25-3,36 (1H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,08 (1H, s), 6,78-6,85 (2H, m), 7,95 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 11,44 (1H, br s). MS APCI m/z : 578 ($M+H$) $^+$.

(Bước 39-2)

2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-clo-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,152g, 0,318mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[7-clo-5-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamamat (0,189g, 0,327mmol) được tổng hợp ở bước 39-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,08-1,23 (1H, m), 1,30-1,47 (1H, m), 1,57-1,73 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,45-2,59 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,27-3,37 (1H, m), 3,43-3,49 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,08 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,94 (1H, t, $J = 4,4$ Hz).

MS (APCI) m/z: 478 (M+H)⁺.

(Bước 39-3)

7-Clo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (39)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,119g, 0,234mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-7-clo-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,150g, 0,314mmol) được tổng hợp ở bước 39-2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,28-1,48 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,72-1,80 (1H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,96-4,06 (1H, m), 4,16 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,95 (1H, t, J = 4,9 H), 11,4 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 506 (M+H)⁺.

Ví dụ 40

7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (40)

(Bước 40-1)

tert-butyl 4-[(7-clo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,45g, 3,30mmol, hiệu suất 65%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1b) (1,10g, 5,08mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 2 và hợp chất (S10) (1,70g, 7,62mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 10.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,14-1,30 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,72-1,80 (3H, m), 1,94 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,92-4,15 (2H, m), 7,56 (1H, s).

(Bước 40-2)

Axit 2-[(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)metyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (1,27g, 2,99mmol, hiệu suất 91%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng tert-butyl 4-[(7-clo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat (1,45g, 3,30mmol) được tổng hợp ở bước 40-1.

(Bước 40-3)

tert-butyl 4-[[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (1,67g, 2,98mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)metyl]-7-clo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (1,27g, 2,99mmol) được tổng hợp ở bước 40-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,11-1,25 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,66 (3H, s), 1,69-1,79 (3H, m), 1,92 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 3,92-4,12 (2H, m), 4,50 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,97 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,26 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 12,15 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 560 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 40-4)

7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(4-piperidylmetyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,619g, 1,34mmol, hiệu suất 45%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl 4-[[7-clo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat (1,67g, 2,98mmol) được tổng hợp ở bước 40-3.

MS (APCI) m/z: 460 (M+H)⁺.

(Bước 40-5)

7-Clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[(1-metyl-4-piperidyl)metyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (40)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,612g, 1,29mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(4-piperidylmetyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,619g, 2,98mmol) được tổng hợp ở bước 40-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (2H, m), 1,41-1,51 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,66-1,71 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,90 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 4,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,86 (1H, s), 6,86 (1H, s), 8,16 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,49 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 474 (M+H)⁺.

Ví dụ 41

7-bromo-2-[cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (41)

(Bước 41-1)

Metyl 7-bromo-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,923g, 2,16mmol, hiệu suất 32%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (1,75g, 6,70mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và hợp chất (S15) (1,67g, 10,1mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,60 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,76-1,99 (5H, m), 2,39 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,95 (4H, s), 7,67 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 427,429 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 41-2)

Axit 7-bromo-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,817g, 1,98mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 7-bromo-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,893g, 2,09mmol) được tổng hợp ở bước 41-1.

(Bước 41-3)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (1,02g, 1,87mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 7-bromo-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,817g, 1,98mmol) được tổng hợp ở bước 41-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,30-1,53 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66-1,73 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,84-1,99 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,84 (4H, s), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,94 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 547, 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 41-4)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(4-oxoxyclohexyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,817g,

1,98mmol) được tổng hợp ở bước 41-3 được hòa tan trong chứa nước tetrahydrofuran (2,4ml). Bổ sung axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (0,819ml, 3,28mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, tiếp theo là chiết bằng clorofom. Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metanol:clorofom = 100:0 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,292g, 0,580mmol, hiệu suất 35%).

MS (APCI) m/z: 503,505 (M+H)⁺.

(Bước 41-5)

7-bromo-2-[cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (41)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,089g, 0,167mmol, hiệu suất 29%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(4-oxocyclohexyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,292g, 0,580mmol) được tổng hợp ở bước 41-4 và dung dịch dimethylamin 2,0M trong tetrahydrofuran (2,90ml, 5,79mmol).

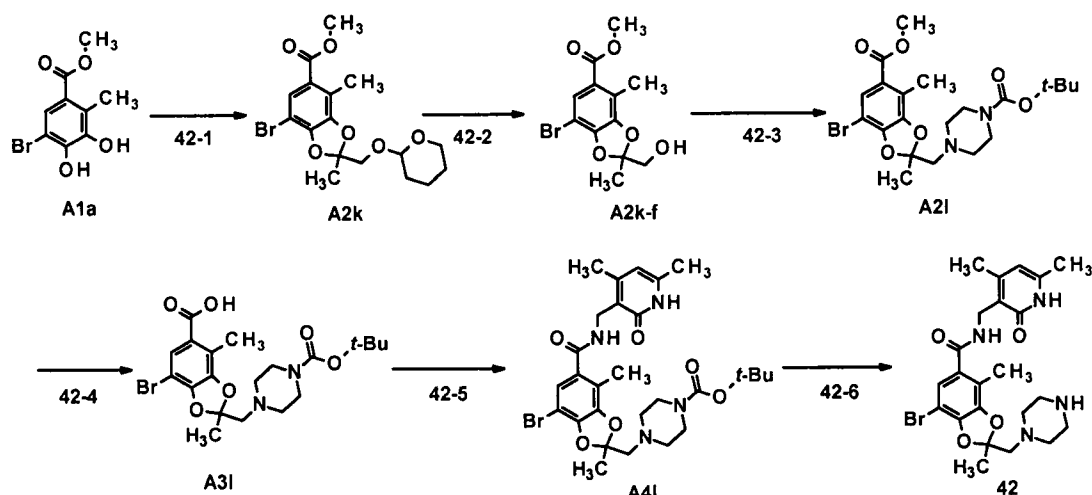
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25-1,39 (2H, m), 1,45-1,54 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,88-1,98 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 4,21 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 8,13 (1H, t, J = 4,9 Hz), 11,47 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 532, 534 (M+H)⁺.

Ví dụ 42

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (42)

[Công thức 36]



(Bước 42-1)

Metyl 7-bromo-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2k)

Hợp chất nêu ở đề mục (23,5g, 58,5mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (A1a) (19,0g, 72,8mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 và 2-(2-propynyloxy)tetrahydropyran (20,4g, 146mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,40-1,66 (6H, m), 1,77 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,48-3,55 (1H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 7,68 (1H, s).

(Bước 42-2)

Metyl 7-bromo-2-(hydroxymetyl)-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2k-f)

Bổ sung axit p-toluensulfonic hydrat (0,498g, 2,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (A2k) (21,0g, 52,3mmol) được tổng hợp ở bước 42-1 trong metanol (156ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi trong dung dịch phản ứng được lọc bỏ, và phần cặn thu được được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Lốp hữu cơ được lọc thông qua xelit, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần

cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,7g, 37,0mmol, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 (3H, s), 2,02 (1H, br s), 2,43 (3H, s), 3,87 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 7,73 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 317, 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 42-3)

tert-butyl 4-[(7-bromo-5-metoxycarbonyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat (A2I)

Hợp chất (A2k-f) (0,250g, 0,788mmol) được tổng hợp ở bước 42-2 được tạo huyền phù trong axetonitril (8ml). Bổ sung triethylamin (0,239g, 2,36mmol) và triflometansulfonic anhydrit (0,278g, 0,985mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào huyền phù này, và hỗn hợp này sau đó được khuấy trong 1 giờ. 1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin (0,220g, 1,18mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng này được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc thông qua xelit, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 86:14) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,269g, 0,554mmol, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 1,75 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48-2,60 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,17-3,27 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 485, 487 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 42-4)

Axit 7-bromo-2-[(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3I)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,261g, 0,554mmol; hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2I) (0,269g, 0,554mmol) được tổng hợp ở bước 42-3.

MS (APCI) m/z: 469, 471 (M+H)⁺.

(Bước 42-5)

tert-butyl 4-[[7-bromo-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]methyl]piperazin-1-carboxylat (A4I)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,233g, 0,385mmol, hiệu suất 70%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3I) (0,261g, 0,554mmol) được tổng hợp ở bước 42-4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,40-2,70 (4H, m), 2,72 (2H, s), 3,23-3,33 (4H, m), 4,45-4,50 (2H, m), 5,93 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,13-7,18 (1H, m).

MS (APCI) m/z: 605, 607 (M+H)⁺.

(Bước 42-6)

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(piperazin-1-ylmethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,170g, 0,336mmol, hiệu suất 87%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (A4I) (0,233g, 0,385mmol) được tổng hợp ở bước 42-5.

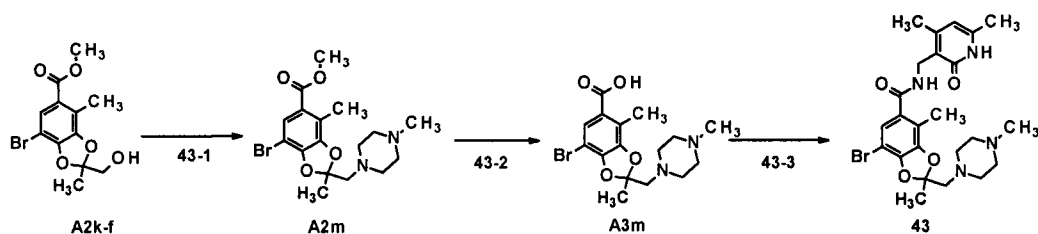
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,50-2,65 (4H, m), 2,69 (2H, s), 2,71-2,77 (4H, m), 4,48 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,19 (1H, t, J = 6,1 Hz).

MS (APCI) m/z: 505, 507 (M+H)⁺.

Ví dụ 43

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (43)

[Công thức 37]



(Bước 43-1)

Methyl 7-bromo-2,4-dimethyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2m)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,138g, 0,346mmol, hiệu suất 44%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 42-3 sử dụng hợp chất (A2k-f) (0,250g, 0,788mmol) được tổng hợp ở bước 42-2 và 1-methylpiperazin (0,158g, 1,58mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,74 (3H, s), 2,11-2,45 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,80 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 399, 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 43-2)

7-bromo-2,4-dimethyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic axit (A3m)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,133g, 0,346mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2m) (0,138g, 0,346mmol) được tổng hợp ở bước 43-1.

MS (APCI) m/z : 385, 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 43-3)

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (43)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,096g, 0,184mmol, hiệu suất 53%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3m) (0,133g, 0,346mmol) được tổng hợp ở bước 43-2.

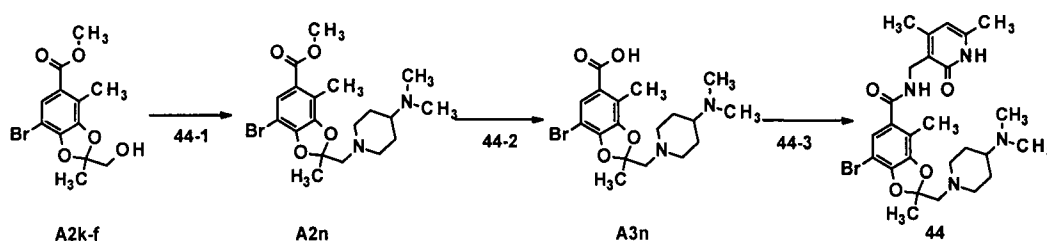
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,72 (3H, s), 2,15-2,45 (4H, m), 2,22 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,55-2,75 (4H, m), 2,72 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,20-7,28 (1H, m), 11,85 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 519, 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 44

7-bromo-2-[[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]metyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (44)

[Công thức 38]



(Bước 44-1)

Metyl-7-bromo-2-[[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2n)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,808g, 1,89mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 42-3 sử dụng hợp chất (A2k-f) (0,250g, 0,788mmol) được tổng hợp ở bước 42-2 và 4-dimethylaminopiperidin (0,600g, 1,89mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,38 (2H, m), 1,68-1,74 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,00-2,28 (3H, m), 2,30 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,73 (2H, s), 2,95-3,05 (2H, m), 3,84 (3H, s), 7,66 (1H, s).

(Bước 44-2)

7-bromo-2-[[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic acid (A3n)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,135g, 0,328mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2n) (0,140g, 0,328mmol) được tổng hợp ở bước 44-1.

(Bước 44-3)

7-bromo-2-[[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (44)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,048g, 0,088mmol, hiệu suất 27%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3n) (0,135g, 0,328mmol) được tổng hợp ở bước 44-2.

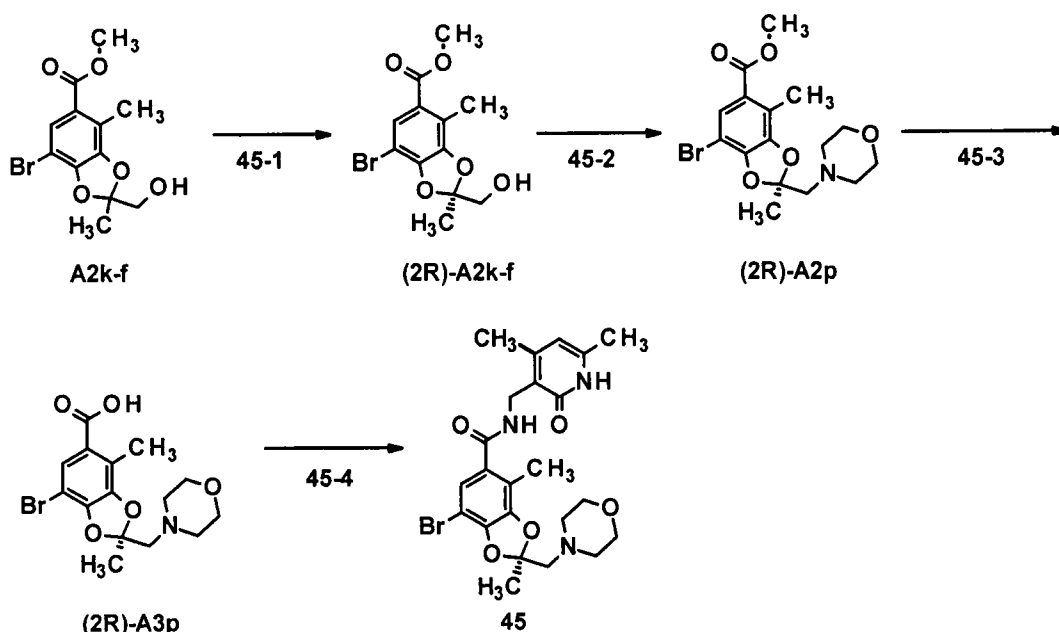
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10-1,23 (2H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,88-1,94 (1H, m), 2,07 (6H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,12-2,20 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,85-2,92 (2H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,11 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 11,50 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 547, 549 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 45

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-2-(morpholinomethyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (45)

[Công thức 39]



(Bước 45-1)

Metyl (2R)-7-bromo-2,4-dimetyl-2-(hydroxymetyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat ((2R)-A2k-f)

Hợp chất (A2k-f) được tổng hợp ở bước 42-2 được phân giải thành từng chất đồng phân quang học trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-H 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:2-propanol = 90:10 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 25°C

Đỉnh thứ nhất: 6,6 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +7,1$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 7,8 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -6,7$ (C = 1,0, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng đỉnh thứ nhất được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế.

(Bước 45-2)

Metyl (2R)-7-bromo-2,4-dimetyl-2-(morpholinometyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat ((2R)-A2p)

Hợp chất nêu ở đề mục (12,2g, 31,6mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 42-3 sử dụng hợp chất ((2R)-A2k-f) (đỉnh thứ nhất, 10,0g, 31,5mmol) được tổng hợp ở bước 45-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,62 (4H, m), 2,73 (2H, s), 3,51-3,56 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,68 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 386, 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 45-3)

Axit (2R)-7-bromo-2,4-dimetyl-2-(morpholinometyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic ((2R)-A3p)

Hợp chất nêu ở đề mục (11,7g, 31,5mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất ((2R)-A2p) (12,2g, 31,5mmol) được tổng hợp ở bước 45-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,55-2,68 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,50-3,61 (4H, m), 7,82 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 370, 372 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

(Bước 45-4)

(2R)-7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-(morpholinometyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (45)

Hợp chất nêu ở đề mục (14,1g, 27,9mmol, hiệu suất 88%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất ((2R)-A3p) (11,7g, 31,5mmol) được tổng hợp ở bước 45-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,54-2,64 (4H, m), 2,71 (2H, s), 3,55-3,61 (4H, m), 4,50 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,77 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 506, 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 46

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit
(46)

(Bước 46-1)

Methyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,563g, 1,49mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1c) (0,265g, 1,32mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 3 và hợp chất (S13) (0,444g, 1,99mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,05-1,15 (2H, m), 1,30-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,77-1,90 (1H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,30-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,38 (1H, br s), 7,36 (1H, d, $J = 11,0$ Hz).

(Bước 46-2)

Axit 2-[trans-4-(tert-Butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,188g, 0,459mmol, hiệu suất 93%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng methyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,210g, 0,495mmol) được tổng hợp ở bước 46-1.

(Bước 46-3)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]carbamoyl]-7-fluoro-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (0,208g, 0,383mmol, hiệu suất 83%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[trans-4-(tert-

butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,188g, 0,459mmol) được tổng hợp ở bước 46-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04-1,13 (2H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,73-1,86 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,45 (1H, m), 4,36 (1H, br s), 4,49 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,95 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 11,30 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 46-4)

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,064g, 0,144mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamit (0,080g, 0,147mmol) được tổng hợp ở bước 46-3.

(Bước 46-5)

2-[trans-4-(dimetylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (46)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, 0,081mmol, hiệu suất 56%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,064g, 0,144mmol) được tổng hợp ở bước 46-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19-1,31 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 1,96-2,01 (4H, m), 2,21-2,24 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,49 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,95 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 11,61 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 472 (M+H)⁺.

Ví dụ 47

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (47)

(Bước 47-1)

Methyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (7,99g, 19,0mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1d) (3,92g, 20,0mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 4 và hợp chất (S13) (6,70g, 30,0mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,02-1,15 (2H, m), 1,26-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,57 (3H, s), 1,75-1,82 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,47 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,37 (1H, br s), 7,36 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 442 (M+Na)⁺.

(Bước 47-2)

Axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (5,79g, 14,3mmol, hiệu suất 75%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng methyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (7,99g, 19,0mmol) được tổng hợp ở bước 47-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,16 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,76-1,84 (1H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,35-3,47 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 7,51 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 428 (M+Na)⁺.

(Bước 47-3)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (6,09g, 11,3mmol, hiệu suất 79%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (5,79g, 14,3mmol) được tổng hợp ở bước 47-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,05-1,23 (4H, m), 1,36 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,08-3,20 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,66 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,47 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 540 ($M+H$) $^+$.

(Bước 47-4)

2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục (6,25g, 14,2mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (7,68g, 14,2mmol) được tổng hợp ở bước 47-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90-1,05 (2H, m), 1,18-1,22 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,67-1,82 (5H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,38-2,48 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,87 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,23 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 440 ($M+H$) $^+$.

(Bước 47-5)

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (47)

Hợp chất nêu ở đề mục (5,16g, 11,0mmol, hiệu suất 78%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminoxyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (6,25g, 14,2mmol) được tổng hợp ở bước 47-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,32-1,46 (2H, m), 1,48-1,61 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,88-1,97 (1H, m), 2,07-2,20 (4H, m), 2,11 (4H, s), 2,15 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,82 (6H, s), 3,10-3,23 (1H, m), 4,42 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân quang học trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALCEL OZ-3 4,6mm ID x 150mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:etanol:diethylamin = 60:40:0,04 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 35°C

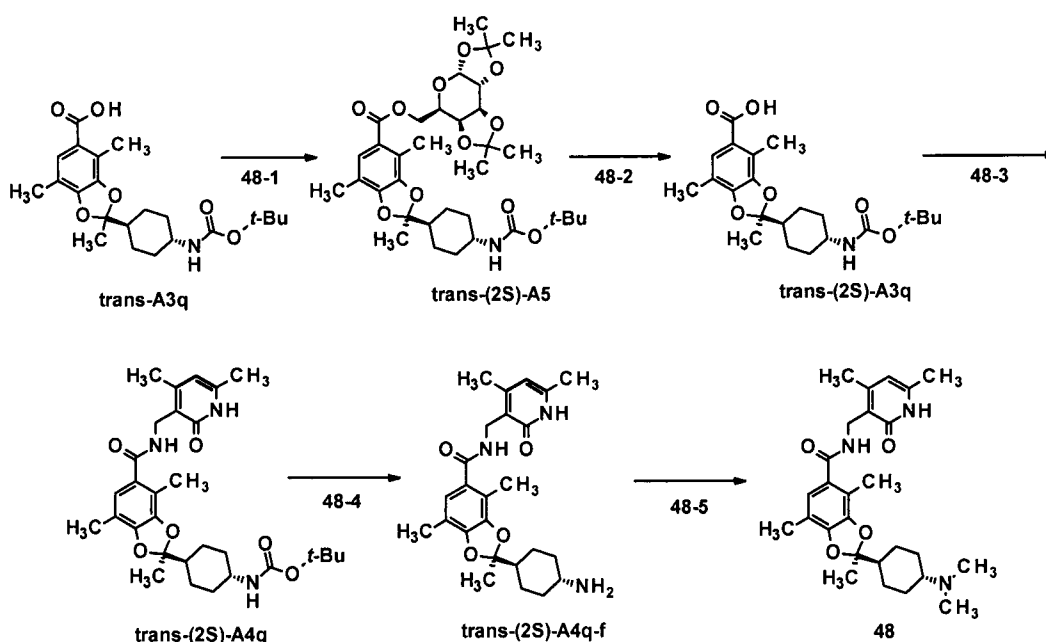
Đỉnh thứ nhất: 4,5 phút (độ quay riêng $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,6$ ($C = 1,0$, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 6,2 phút (độ quay riêng $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,6$ ($C = 1,0$, clorofom))

Ví dụ 48

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (48)

[Công thức 40]



(Bước 48-1)

[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametyl-5,5a,8a,8b-tetrahydro-3aH-di[1,3]dioxolo[4,5-a:5',4'-d]pyran-5-yl)metyl (2S)-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (trans-(2S)-A5)

Hợp chất nêu ở đề mục (61,5g, 94,9mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng cách este hóa trong các điều kiện tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-A3q) (48,0g, 118mmol) được tổng hợp ở bước 47-2 và 1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranoza (46,2g, 178mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,15 (2H, m), 1,25-1,37 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,73-1,83 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,32-3,47 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,29-4,41 (4H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 5,56 (1H, $J = 5,1$ Hz), 7,39 (1H, s).

Hợp chất này được phân giải thành từng chất đồng phân không đối quang trong các điều kiện sau đây:

Cột: Daicel CHIRALPAK ID 4,6mm ID x 250mm L

Dung môi rửa giải: n-hexan:2-propanol = 70:30 (V/V)

Tốc độ dòng chảy: 1,00ml/phút

Nhiệt độ: 40°C

Đỉnh thứ nhất: 7,1 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -63,1$ (C = 1,0, clorofom))

Đỉnh thứ hai: 9,0 phút (độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = -10,6$ (C = 1,0, clorofom))

Các bước sau đây được thực hiện sử dụng đỉnh thứ hai được tách bằng cách sử dụng cột bất đối điều chế.

(Bước 48-2)

Axit (2S)-2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (trans-(2S)-A3q)

Hợp chất nêu ở đề mục (3,86g, 9,51mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (trans-(2S)-A5) (đỉnh thứ hai, 6,16g, 9,51mmol) được tổng hợp ở bước 48-1.

(Bước 48-3)

tert-butyl N-[trans-4-[(2S)-5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate (trans-(2S)-A4q)

Hợp chất nêu ở đề mục (4,73g, 8,76mmol, hiệu suất 92%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (trans-(2S)-A3q) (3,86g, 9,51mmol) được tổng hợp ở bước 48-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,13 (2H, m), 1,20-1,35 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54 (3H, s), 1,70-1,80 (1H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,23 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 4,37 (1H, d, $J = 7,9$), 4,50 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 11,86 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 48-4)

(2S)-2-(trans-4-aminocyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (trans-(2S)-A4q-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (4,09g, 8,76mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-(2S)-A4q) (4,73g, 8,76mmol) được tổng hợp ở bước 48-3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01-1,15 (2H, m), 1,18-1,31 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,71-1,81 (1H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,66 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,94 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,08-7,14 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

(Bước 48-5)

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (48)

Hợp chất nêu ở đề mục (3,03g, 6,48mmol, hiệu suất 74%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-(2S)-A4q-f) (4,11g, 8,82mmol) được tổng hợp ở bước 48-4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05-1,22 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,70-1,90 (5H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 4,22 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,85 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Độ quay riêng $[\alpha]_D^{20} = +15,6$ (C = 1,0, clorofom)

Hợp chất này phù hợp với hợp chất của đỉnh thứ nhất thu được trong các điều kiện phân giải sử dụng cột bất đối được mô tả trong ví dụ 47.

Ví dụ 49

2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (49)

(Bước 49-1)

Metyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,154g, 0,365mmol, hiệu suất 37%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1d) (0,196g, 1,00mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 4 và tert-butyl N-[(3R,6S)-6-etylnyltetrahydropyran-3-yl]carbammat (0,338g, 1,50mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2007105154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,62 (1H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,99-3,08 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 3,52-3,70 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,14-4,28 (1H, m), 7,38 (1H, s).

(Bước 49-2)

Axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,147g, 0,365mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,154g, 0,365mmol) được tổng hợp ở bước 49-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24-1,35 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,63 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,18 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,99-3,09 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,51-3,76 (1H, m), 4,13-4,30 (1H, m), 7,52 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 406 (M-H)⁻.

(Bước 49-3)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,190g, 0,351mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,147g, 0,365mmol) được tổng hợp ở bước 49-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,32 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,49-1,61 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,38 (3H, s), 2,98-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 4,13-4,21 (1H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 4,50 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,94 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,49 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 49-4)

2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,143g, 0,324mmol, hiệu suất 92%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbamoyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamit (0,190g, 0,351mmol) được tổng hợp ở bước 49-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,14-1,28 (1H, m), 1,43-1,58 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,74-1,83 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,78-2,90 (1H, m), 2,94-3,07 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,50 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,94 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,80 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 49-5)

2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (49)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,128g, 0,273mmol, hiệu suất 84%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,143g, 0,324mmol) được tổng hợp ở bước 49-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26-1,46 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,68-1,80 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,17 (3H, s), 3,16 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 3,44 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,89 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,7 (1H, br s).

MS (APCI) m/z : 470 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 50

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxi-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (50)

(Bước 50-1)

Metyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-metoxi-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, 0,098mmol, hiệu suất 27%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (A1e) (0,077g, 0,364mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 5 và tert-butyl N-(trans-4-etylnylcyclohexyl)carbamit (0,122g, 0,547mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04-1,13 (2H, m), 1,30-1,39 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37 (1H, br s), 7,21 (1H, s).

(Bước 50-2)

Axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,042g, 0,098mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng methyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,043g, 0,098mmol) được tổng hợp ở bước 50-1.

(Bước 50-3)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục (0,044g, 0,079mmol, hiệu suất 80%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,042g, 0,098mmol) được tổng hợp ở bước 50-2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,03-1,18 (2H, m), 1,28-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,56 (3H, s), 1,72-1,82 (1H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,30-3,45 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,16 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,36 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 556 (M+H)⁺.

(Bước 50-4)

2-(trans-4-aminocyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamide

Hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, 0,072mmol, hiệu suất 86%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate (0,044g, 0,079mmol) được tổng hợp ở bước 50-3.

(Bước 50-5)

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (50)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, 0,037mmol, hiệu suất 51%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-methoxy-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (0,033g, 0,072mmol) được tổng hợp ở bước 50-4.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,31 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,76-1,82 (1H, m), 1,92-2,01 (4H, m), 2,11-2,16 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,94 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 6,1 Hz), 11,47 (1H, br s).

MS (APCI) m/z: 484 (M+H)⁺.

Ví dụ 51

4,7-diclo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-methyl-2-(1-methyl-4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (51)

(Bước 51-1)

tert-butyl 4-(4,7-diclo-5-metoxycarbonyl-2-methyl-1,3-benzodioxol-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (2,81g, 6,30mmol, hiệu suất 83%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-1 sử dụng hợp chất (E2) (1,80g, 7,59mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 6 và tert-butyl 4-etylnylpiperidin-1-carboxylat (2,38g, 11,4mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2008156739.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36-1,44 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,71 (3H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,62-2,73 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 7,52 (1H, s).

(Bước 51-2)

Axit 2-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (2,72g, 6,29mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng tert-butyl 4-(4,7-diclo-5-metoxycarbonyl-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl)piperidin-1-carboxylat (2,81g, 6,30mmol) được tổng hợp ở bước 51-1.

(Bước 51-3)

tert-butyl 4-[4,7-diclo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl]piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (2,78g, 4,91mmol, hiệu suất 78%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (2,72g, 6,29mmol) được tổng hợp ở bước 51-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,67 (3H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,59-2,71 (2H, m), 4,09-4,35 (2H, m), 4,53 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,96 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,53-7,61 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 51-4)

4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-metyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (2,13g, 4,57mmol, hiệu suất 93%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl 4-(4,7-diclo-5-metoxycarbonyl-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl)piperidin-1-carboxylat (2,78g, 4,91mmol) được tổng hợp ở bước 51-3.

MS (APCI) m/z : 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 51-5)

4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-2-(1-metyl-4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (51)

Hợp chất nêu ở đề mục (1,04g, 2,17mmol, hiệu suất 96%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (1,05g, 2,25mmol) được tổng hợp ở bước 51-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,30-1,43 (2H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,76-2,84 (2H, m), 4,23 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 480 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 52

4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-(1-etyl-4-piperidyl)-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (52)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,757g, 1,53mmol, hiệu suất 68%) thu được ở dạng etyl bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-2-(4-piperidyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (1,05g, 2,25mmol) được tổng hợp ở bước 51-4 và axetaldehyt (1,48g, 33,8mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,68-1,74 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22-2,32 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 4,23 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,95 (1H, s), 8,32 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 11,50 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 494 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 53

4,7-diclo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (53)

(Bước 53-1)

Metyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,918g, 1,92mmol, hiệu suất 68%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (E2) (0,721g, 2,83mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 6 và tert-butyl N-(trans-4-etylnylxyclohexyl)carbamit (0,950g, 4,25mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 13.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,18 (2H, m), 1,27-1,40 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,68 (3H, s), 1,82-2,02 (3H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 3,32-3,48 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (1H, br s), 7,51 (1H, s).

(Bước 53-2)

Axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,194g, 0,413mmol, hiệu suất 92%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)xyclohexyl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,215g, 0,450mmol) được tổng hợp ở bước 53-1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,06-1,20 (2H, m), 1,28-1,43 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,84-2,02 (3H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,34-3,50 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 7,67 (1H, s).

MS (APCI) m/z: 444 (M-H)⁻.

(Bước 53-3)

tert-butyl N-[trans-4-[4,7-diclo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]carbamoil]-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,225g, 0,384mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,190g, 0,405mmol) được tổng hợp ở bước 53-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,16 (2H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,65 (3H, s), 1,79-1,98 (3H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,46 (1H, m), 4,38 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,52 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,95 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 11,7 (1H, br s).

MS(APCI) m/z : 580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 53-4)

2-(trans-4-aminocyclohexyl)-4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,182g, 0,378mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[trans-4-[4,7-diclo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metylcarbamoyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamit (0,221g, 0,378mmol) được tổng hợp ở bước 53-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,03-1,18 (2H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,80-1,98 (5H, m), 2,26 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,59-2,70 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,52 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,94 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,54 (1H, t, $J = 6,1$ Hz).

MS(APCI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 53-5)

4,7-diclo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (53)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,088g, 0,173mmol, hiệu suất 46%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-(trans-4-aminocyclohexyl)-4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,182g, 0,378mmol) được tổng hợp ở bước 53-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,15-1,33 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,91-2,04 (4H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,53 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,95 (1H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 11,87 (1H, br s).

MS(APCI) m/z : 508 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 54

4,7-diclo-2-[(2S,5R)-5-(dimethylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (54)

(Bước 54-1)

Metyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,496g, 1,07mmol, hiệu suất 70%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 13-1 sử dụng hợp chất (E2) (0,500g, 1,54mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 6 và tert-butyl N-[(3R,6S)-6-etylnyltetrahydropyran-3-yl]carbamit (0,520g, 2,31mmol) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn quốc tế WO 2007105154.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22-1,36 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,75 (3H, s), 1,82-1,95 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,56-3,74 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,10-4,17 (1H, m), 4,25 (1H, br s), 7,52 (1H, s).

(Bước 54-2)

Axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục (0,481g, 1,07mmol, hiệu suất 100%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng metyl 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (0,496g, 1,07mmol) được tổng hợp ở bước 54-1.

MS (ESI) m/z : 446 (M-H)⁻.

(Bước 54-3)

tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[4,7-diclo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamamat

Hợp chất nêu ở đề mục (0,336g, 0,569mmol, hiệu suất 53%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng axit 2-[(2S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)tetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (0,481g, 1,07mmol) được tổng hợp ở bước 54-2.

MS (ESI) m/z : 582 (M+H)⁺.

(Bước 54-4)

2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục (0,176g, 0,364mmol, hiệu suất 64%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng tert-butyl N-[(3R,6S)-6-[4,7-diclo-5-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-2-yl]tetrahydropyran-3-yl]carbamamat (0,332g, 0,569mmol) được tổng hợp trong (bước 54-3.

MS (ESI) m/z : 482 (M+H)⁺.

(Bước 54-5)

4,7-diclo-2-[(2S,5R)-5-(dimetylamino)tetrahydropyran-2-yl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (54)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,036g, 0,070mmol, hiệu suất 19%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng 2-[(2S,5R)-5-aminotetrahydropyran-2-yl]-4,7-diclo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (0,176g, 0,345mmol) được tổng hợp ở bước 54-4.

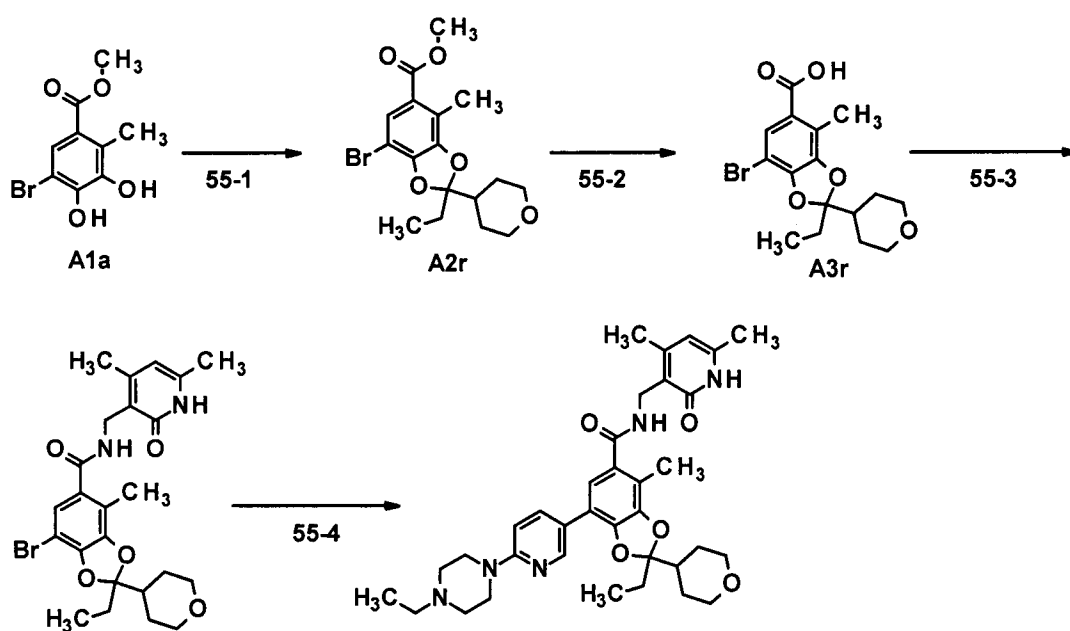
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,70 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,98 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 55

N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-etyl-7-[6-(4-etylpiiperazin-1-yl)-3-pyridyl]-4-metyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (55)

[Công thức 41]



(Bước 55-1)

Metyl 7-bromo-2-etyl-4-metyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylat (A2r)

Hợp chất (A1a) (2,50g, 9,58mmol) được tổng hợp ở ví dụ tham khảo 1 được hòa tan trong toluen (100ml) trong môi trường nitơ. Bổ sung 1-tetrahydropyran-4-ylpropan-1-on (2,15g, 14,4mmol) và montmorillonit K10, bột (5,00g) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 12 giờ trong khi loại bỏ nước sử dụng thiết bị Dean-Stark. Phần không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn

thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:ethyl axetat = 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,179mg, 0,463mmol, hiệu suất 4,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,59-1,69 (4H, m), 1,98 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,08-2,19 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,33-3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 7,66 (1H, s).

(Bước 55-2)

Axit 7-bromo-2-etyl-4-metyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxylic (A3r)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,122g, 0,330mmol, hiệu suất 75%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-2 sử dụng hợp chất (A2r) (170mg, 0,441mmol) được tổng hợp ở bước 55-1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,61-1,76 (4H, m), 2,00 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,09-2,20 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,32-3,43 (2H, m), 4,01-4,06 (2H, m), 7,81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 369, 371 (M-H) $^-$.

(Bước 55-3)

7-bromo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-etyl-4-metyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (55p)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,120g, 0,238mmol, hiệu suất 72%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 1-3 sử dụng hợp chất (A3r) (0,122g, 0,330mmol) được tổng hợp ở bước 55-2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,57-1,65 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,95 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,05-2,14 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,30-3,43 (2H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,49 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,95 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,18 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 505, 507 (M+H) $^+$.

(Bước 55-4)

N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-etyl-7-[6-(4-etyl piperazin-1-yl)-3-pyridyl]-4-metyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (55)

Hợp chất (55p) (0,110g, 0,218mmol) được tổng hợp ở bước 55-3 được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,4ml) và nước (1,1ml). Bổ sung pinacol este của axit 6-(4-etyl-piperazin-1-yl)pyridin-3-boronic (0,083g, 0,261mmol), kali phosphat (0,139g, 0,653mmol), và phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,027g, 0,033mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc thông qua xelit, và etyl axetat được bổ sung vào dịch lọc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:metanol = 100:0 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,040g, 0,064mmol, hiệu suất 30%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,62 (2H, m), 1,68-1,71 (2H, m), 2,00 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,17-2,22 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,52-2,60 (2H, m), 2,63-2,71 (4H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,60 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,92-3,98 (2H, m), 4,45 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz).

MS (ESI) m/z: 616 (M+H)⁺.

Ví dụ 56

N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[6-(4-etyl piperazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimetyl-2-(tetrahydropyran-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (56)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,154g, 0,256mmol, hiệu suất 84%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (2) (0,150g, 0,305mmol) được tổng hợp ở bước 2-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,60 (3H, s), 1,62-1,70 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,36 (2H, q, $J = 7,0$), 2,41-2,48 (4H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,48-3,55 (4H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,26 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,11 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,48 (1H, s), 11,48 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 602 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 57

N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimethyl-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (57)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,130g, 0,256mmol, hiệu suất 82%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (1) (0,150g, 0,314mmol) được tổng hợp ở bước 1-3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,62 (3H, s), 1,76-1,87 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,15-2,20 (6H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,40-2,48 (4H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,46-3,56 (4H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,71-3,84 (2H, m), 4,26 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 8,13 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 588 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 58

7-(xyclopenten-1-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (58)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,156g, 0,300mmol, hiệu suất 64%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,250g, 0,470mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và pinacol este của axit xyclopenten-1-ylboronic (0,137g, 0,704mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,20-1,34 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 1,92-2,03 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,31 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,61 (2H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,34 (1H, m), 6,83 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 59

2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-phenyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (59)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,059g, 0,112mmol, hiệu suất 29,7%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (61) (0,200g, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit phenylboronic (0,069g, 0,563mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,22-1,36 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,82-1,92 (1H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,29 (6H, s), 2,37 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,27-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 60

7-(xyclohexen-1-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (60)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,116g, 0,218mmol, hiệu suất 46%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,250g,

0,470mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit xyclohexen-1-boronic pinacol este (0,147g, 0,704mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,21-1,32 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,61-1,68 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,79-1,85 (1H, m), 1,99 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,17-2,20 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,24-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,34-2,39 (1H, m), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,22-6,26 (1H, m), 6,82 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 61

2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (61)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,195g, 0,303mmol, hiệu suất 22%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,750g, 1,41mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,11-1,28 (5H, m), 1,58 (3H, s), 1,76-1,93 (4H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,13 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,36 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,42-2,46 (4H, m), 3,49-3,55 (4H, m), 4,25 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 8,10 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 643 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 62

7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (62)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,106g, 0,198mmol, hiệu suất 42%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,250g,

0,470mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic pinacol este (0,148g, 0,704mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,20-1,33 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,78-1,88 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24 (1H, br s), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,45-2,51 (2H, m), 3,88 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,28-4,26 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,34-6,38 (1H, m), 6,87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 63

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-[6-(morpholinomethyl)-3-pyridyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (63)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, 0,039mmol, hiệu suất 2,7%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,750g, 1,41mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit [6-(morpholinomethyl)-3-pyridyl]boronic (0,375g, 1,69mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,11-1,24 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,77-1,97 (5H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,40-2,46 (4H, m), 3,57-3,66 (6H, m), 4,26 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 8,15 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 630 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 64

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-(3-pyridyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (64)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, 0,026mmol, hiệu suất 9,9%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,140g,

0,263mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit pyridin-3-boronic (0,048g, 0,394mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,23-1,38 (4H, m), 1,64 (3H, s), 1,86-1,95 (1H, m), 1,97-2,09 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,33-2,36 (1H, m), 2,37 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,61 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 8,45-8,47 (1H, m), 8,89-8,91 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 65

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-(1-methylpyrazol-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (65)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,107g, 0,187mmol, hiệu suất 50%) thu được ở dạng chất rắn (monohydroclorua) bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,200g, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H pyrazol (0,156g, 0,751mmol), tiếp theo chuyển hóa thành hydroclorua bằng axit clohydric 4M trong etyl axetat.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,09-2,20 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,16-3,27 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,98 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-vinyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (66)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,171g, 0,357mmol, hiệu suất 95%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,200g, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0,087g, 0,563mmol).

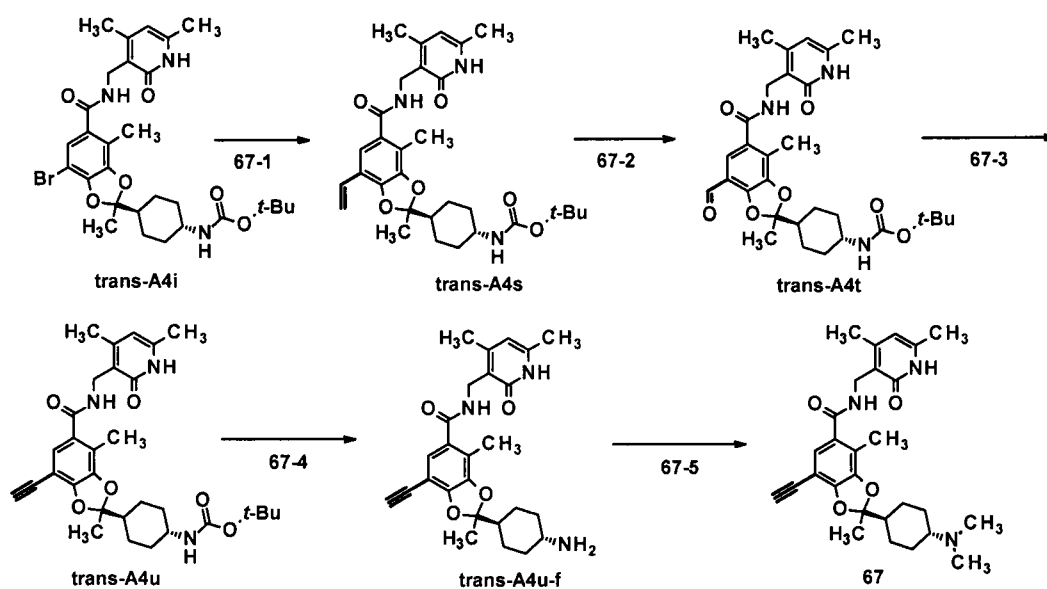
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,21-1,35 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,95-2,04 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,22-2,28 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,36 (3H, s), 4,43 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 5,85 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 6,11 (1H, s), 6,58 (1H, dd, $J = 17,6, 12,1$ Hz), 6,90 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 67

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-etylnyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (67)

[Công thức 42]



(Bước 67-1)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-2,4-dimethyl-7-vinyl-1,3-benzodioxol-2-yl]cyclohexyl]carbamate (trans-A4s)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,352g, 0,638mmol, hiệu suất 97%) thu được bằng phản ứng tương tự như trong ví dụ 66 sử dụng hợp chất (trans-A4i) (0,400g, 0,662mmol) được tổng hợp ở bước 13-3.

MS (ESI) m/z : 552 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 67-2)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-7-formyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-A4t)

Hợp chất (trans-A4s) (0,352g, 0,638mmol) được tổng hợp ở bước 67-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (6,0ml) và nước (3,0ml). Bổ sung osimi oxit được bao vi nang (hàm lượng: xấp xỉ 10%) (0,008g, 0,032mmol) và natri periodat (0,273g, 1,28mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, phần không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dung dịch chứa nước natri nitrit bão hòa được bổ sung vào dịch lọc, tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat = 100:0 → 77:23) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,205g, 0,369mmol, hiệu suất 58%).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,27-1,37 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,96 (1H, s), 7,27-7,30 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,31 (1H, s), 10,02 (1H, s), 11,87 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

(Bước 67-3)

tert-butyl N-[trans-4-[5-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylcarbamoyl]-7-ethynyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-2-yl]xyclohexyl]carbamate (trans-A4u)

Hợp chất (trans-A4s) (0,200g, 0,361mmol) được tổng hợp ở bước 67-2 được hòa tan trong metanol (6ml). Bổ sung kali carbonat (0,100g, 0,379mmol) vào dung dịch này, và dung dịch dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat

(0,073g, 0,379mmol) trong metanol (6ml) được bổ sung từ từ từng giọt trong khi làm lạnh bằng nước đá. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào phần cặn thu được, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,154g, 0,279mmol, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,01-1,15 (2H, m), 1,24-1,37 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,73-1,85 (1H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,17 (1H, s), 3,32-3,45 (1H, m), 4,38 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,49 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,96 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,25 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 11,90 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 67-4)

2-(trans-4-aminocyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-ethynyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (trans-(2S)-A4u-f)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,123g, 0,273mmol, hiệu suất 98%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-4 sử dụng hợp chất (trans-A4u) (0,154g, 0,279mmol) được tổng hợp ở bước 67-3.

MS (ESI) m/z : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Bước 67-5)

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-ethynyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (67)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,053g, 0,111mmol, hiệu suất 41%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 3-5 sử dụng hợp chất (trans-A4u-f) (0,123g, 0,273mmol) được tổng hợp ở bước 67-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,22-1,38 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,88-2,12 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,24-2,29 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,62 (1H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,90 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 68

7-xyclopropyl-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (68)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, 0,014mmol, hiệu suất 3,7%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,200g, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và axit xyclopropylboronic (0,048g, 0,563mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,73-0,77 (2H, m), 0,84-0,89 (2H, m), 1,24-1,32 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,77-1,84 (2H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,32-2,35 (1H, m), 2,33 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,51 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 69

2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)-4-pyridyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (69)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,256g, 0,408mmol, hiệu suất 29%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,750g, 1,41mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]piperazin (0,513g, 1,69mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,10-1,25 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,78-1,95 (5H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,35-2,45 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 4,26 (2H, d, $J = 4,9$ Hz),

5,86 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 11,47 (1H, s).

MS (APCI) m/z : 629 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 70

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-thiazol-5-yl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (70)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, 0,027mmol, hiệu suất 9,4%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,150g, 0,282mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và pinacol este của axit thiazol-5-boronic (0,089g, 0,423mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1,35-1,52 (2H, m), 1,52-1,65 (2H, m), 1,73 (3H, s), 2,05-2,25 (5H, m), 2,30 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,18-3,30 (1H, m), 4,59 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,73 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 537 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 71

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-(1-methyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (71)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,144g, 0,263mmol, hiệu suất 70%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (14) (0,200g, 0,376mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 và 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin (0,126g, 0,563mmol).

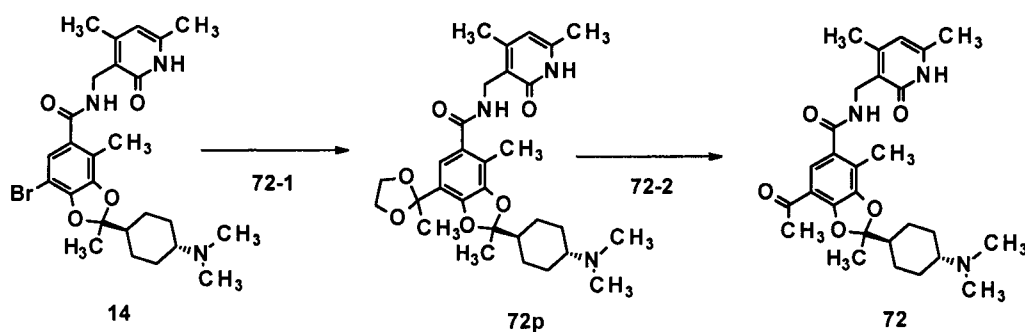
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1,19-1,33 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,79-1,86 (1H, m), 1,94-2,05 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,57-2,61 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,29-6,32 (1H, m), 6,60 (1H, s), 6,87 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 549 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 72

7-axetyl-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (72)

[Công thức 43]



(Bước 72-1)

2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-(2-metyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (72p)

Bổ sung paladi axetat (0,011g, 0,047mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (0,039g, 0,094mmol), etylen glycol monovinyl ete (0,165g, 1,88mmol), và trietylamin (0,143g, 1,41mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (14) (500mg, 0,939mmol) được tổng hợp ở ví dụ 14 trong etylen glycol (4ml), và hỗn hợp này được phản ứng ở 110°C trong 3 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi phản ứng hoàn thành, bổ sung etyl axetat vào đó, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel cơ bản (etyl axetat:metanol = 100:0 → 81:19) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,104g, 0,192mmol, hiệu suất 21%).

MS (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺.

(Bước 72-2)

7-axetyl-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (72)

Hợp chất (72p) (0,104g, 0,192mmol) được tổng hợp ở bước 72-1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (4ml). Bổ sung axit clohydric 1M (0,404ml, 0,404mmol) vào dung dịch này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm trung hòa và được hoàn lại kiềm yếu bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được sau đó được hòa tan trong etyl axetat. Bổ sung dung dịch axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan (0,050ml) vào dung dịch này, và chất rắn lắng đọng được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,085g, 0,160mmol, hiệu suất 83%) ở dạng monohydroclorua.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,37-1,57 (4H, m), 1,69 (3H, s), 2,00-2,07 (1H, m), 2,10-2,19 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,84 (6H, s), 3,18-3,28 (1H, m), 4,47 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,41 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 73

2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[6-(4-etylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (73)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,062g, 0,086mmol, hiệu suất 32%) thu được ở dạng dihydroclorua bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (17) (0,145g, 0,265mmol) được tổng hợp ở ví dụ 17, tiếp theo chuyển hóa thành hydroclorua bằng cách bổ sung axit clohydric 4M trong etyl axetat (0,060ml).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,22 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,34-1,51 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,05-2,15 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,54 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,62-2,68 (4H, m), 2,66 (6H, s), 2,73 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,56-3,63 (4H, m), 4,48 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,09 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 657 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 74

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-7-[6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimethyl-N-[(6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamid (74)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,090g, 0,134mmol, hiệu suất 37%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (18) (0,205g, 0,366mmol) được tổng hợp ở ví dụ 18.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,02 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,15 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,24-1,34 (4H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 1,97-2,07 (4H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,50 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,57-2,63 (4H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 3,57-3,62 (4H, m), 4,48 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,07 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 671 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 75

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-(1-methylpyrazol-4-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamid hydroclorua (75)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,052g, 0,090mmol, hiệu suất 25%) thu được ở dạng monohydroclorua bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (17) (0,200g, 0,366mmol) được tổng hợp ở ví dụ 17 và 1-methyl-4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H pyrazol (0,089g, 0,423mmol), tiếp theo chuyển hóa thành hydroclorua bằng cách bổ sung axit clohydric 4M trong etyl axetat (0,041ml).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,23 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,37-1,59 (4H, m), 1,66 (3H, s), 1,97-2,04 (1H, m), 2,10-2,18 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,74 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,83 (6H, s), 3,15-3,25 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,97 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 76

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etyl-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (76)

Hợp chất nêu ở đề mục (0,054g, 0,111mmol, hiệu suất 36%) thu được bằng phản ứng hydro hóa tương tự như trong ví dụ 23 sử dụng hợp chất (66) (150mg, 0,313mmol) được tổng hợp ở ví dụ 66.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,20-1,35 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,94-2,06 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,27-2,32 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,51 (2H, m), 4,42 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 77

(2R)-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[6-(4-etylpipezazin-1-yl)-3-pyridyl]-2,4-dimetyl-2-(morpholinometyl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (77)

Hợp chất nêu ở đề mục (11,2g, 18,1mmol, hiệu suất 70%) thu được bằng phản ứng tương tự như ở bước 55-4 sử dụng hợp chất (45) (13,2g, 26,0mmol) được tổng hợp ở bước 45-4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,68 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,18 (3H, s), 5,67 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,41-2,47 (4H, m), 2,49-2,55 (4H, m), 2,75 (2H, s), 3,43-3,48 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 4,26 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,90 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,82 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 8,12 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 617 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Độ quay riêng $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38,9$ ($C = 1,0$, clorofom)

Ví dụ 78

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xylohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hydroclorua (78)

Bổ sung axeton (8,12ml) và dung dịch chứa nước axit clohydric 5,88mol/L (0,071ml, 0,420mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,205g, 0,420mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,218g, tỉ lệ thu hồi: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,16-1,31 (2H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,87-1,99 (3H, m), 2,02-2,11 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,08-3,19 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,86 (1H, s), 8,14 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 10,31 (1H, br s), 11,48 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}$: C, 59,54; H, 6,73; N, 8,01; Cl, 13,52. Theo thực nghiệm: C, 55,73; H, 7,01; N, 7,52; Cl, 12,36.

Ví dụ 79

Axit (2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit metansulfonic (79)

Bổ sung axeton (8,14ml) và dung dịch axit metansulfonic chứa nước 5,93mol/L (0,071ml, 0,420mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,205g, 0,420mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,240g, tỉ lệ thu hồi: 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,17-1,31 (2H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,07 (5H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,41 (1H, s), 4,22 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,84-5,87 (1H, m), 6,87 (1H, br s), 8,14 (1H, t, J = 5,4 Hz), 9,36 (1H, br s), 11,48 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho C₂₆H₃₄ClN₃O₄·CH₄O₃S: C, 55,52; H, 6,56; N, 7,19; Cl, 6,07; S, 5,49. Theo thực nghiệm: C, 54,11; H, 6,65; N, 7,00; Cl, 5,86; S, 5,40.

Ví dụ 80

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit p-toluensulfonat (80)

Bổ sung axeton (7,97ml) và dung dịch axit p-toluensulfonic chứa nước 4,00mol/L (0,103ml, 0,414mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,202g, 0,414mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,256g, tỉ lệ thu hồi: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,15-1,32 (2H, m), 1,36-1,50 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,88-2,06 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,10-3,22 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,14 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 9,31 (1H, br s), 11,48 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C, 60,03; H, 6,41; N, 6,36; Cl, 5,37; S, 4,86. Theo thực nghiệm: C, 58,81; H, 6,48; N, 6,21; Cl, 5,32; S, 4,85.

Ví dụ 81

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hemifumarat (81)

Bổ sung axit fumaric (0,024g, 0,205mmol) và etyl axetat (8,01ml) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,200g, 0,411mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,222g, tỉ lệ thu hồi: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,10-1,34 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,80-1,96 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 4,22 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 11,48 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 61,59; H, 6,64; N, 7,70; Cl, 6,49. Theo thực nghiệm: C, 59,64; H, 6,75; N, 7,46; Cl, 6,24.

Ví dụ 82

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hemi-L-tatrat (82)

Bổ sung axit (L-tatric 0,031g, 0,208mmol) và axeton (8,09ml) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,202g, 0,414mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,233mg, tỉ lệ thu hồi: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10-1,37 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-1,98 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,52-2,63 (1H, m), 3,86 (1H, s), 4,22 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 11,48 (1H, br s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: C, 59,73; H, 6,62; N, 7,46; Cl, 6,30. Theo thực nghiệm: C, 57,71; H, 6,77; N, 7,14; Cl, 6,06.

Ví dụ 83

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit phosphat (83)

Bổ sung axeton (8,11ml) và dung dịch axit phosphoric chứa nước 4,01mol/L (0,105ml, 0,421mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (35) (0,205g, 0,421mmol) được tổng hợp ở ví dụ 35. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,244g, tỉ lệ thu hồi: 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11-1,38 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,81-2,00 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 4,21 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,85 (1H, s), 8,13 (1H, t, $J = 4,8$ Hz).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $C_{26}H_{34}ClN_3O_4 \cdot H_3PO_4$: C, 53,29; H, 6,36; N, 7,17; Cl, 6,05; P, 5,29. Theo thực nghiệm: C, 51,10; H, 6,45; N, 7,04; Cl, 5,90; P, 5,15.

Ví dụ 84

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit sulfat (84)

Bổ sung 1-propanol (2,00ml) và dung dịch axit sulfuric chứa nước 5,79mol/L (0,078ml, 0,449mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (48) (0,200g, 0,428mmol) được tổng hợp ở ví dụ 48. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,182g, tỉ lệ thu hồi: 75%).

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,15-1,30 (2H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,67 (6H, s), 3,00-3,14 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,87 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 9,51 (1H, br s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot H_2SO_4$: C, 57,32; H, 6,95; N, 7,43; S, 5,67. Theo thực nghiệm: C, 55,75; H, 7,17; N, 7,10; S, 5,05.

Ví dụ 85

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit metansulfonat (85)

Bổ sung axeton (2,02ml) và dung dịch axit metansulfonic chứa nước 5,93mol/L (0,076ml, 0,451mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (48) (0,202g, 0,431mmol) được tổng hợp ở ví dụ 48. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng

trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,216g, tỉ lệ thu hồi: 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,16-1,30 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,86 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,88 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 9,37 (1H, br s), 11,48 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 59,65; H, 7,33; N, 7,45; S, 5,69. Theo thực nghiệm: C, 58,05; H, 7,32; N, 7,19; S, 5,54.

Ví dụ 86

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hemifumarat (86)

Bổ sung axit fumaric (0,027mg, 0,233mmol) và etyl axetat (2,02ml) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (48) (0,202g, 0,431mmol) được tổng hợp ở ví dụ 48. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,219g, tỉ lệ thu hồi: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11-1,33 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,73-1,84 (1H, m), 1,85-1,96 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,43-2,50 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 11,46 (1H, s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 66,26; H, 7,48; N, 7,99. Theo thực nghiệm: C, 63,02; H, 7,62; N, 7,51.

Ví dụ 87

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit maleat (87)

Bổ sung axit maleic (0,053g, 0,457mmol) và etyl axetat (2,01ml) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (48) (0,201g, 0,430mmol) được tổng hợp ở ví dụ 48. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,210g, tỉ lệ thu hồi: 84%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,15-1,31 (2H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,56 (3H, s), 1,81-1,91 (1H, m), 1,91-2,05 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,11 (6H, s), 2,17 (3H, s), 2,71 (6H, s), 3,09-3,21 (1H, m), 4,22 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,86 (1H, s), 6,03 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 9,33 (1H, br s), 11,47 (1H, br s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho C₂₇H₃₇N₃O₄·C₄H₄O₄: C, 63,79; H, 7,08; N, 7,20. Theo thực nghiệm: C, 62,09, H, 7,13; N, 6,99

Ví dụ 88

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit hemisuccinat (88)

Bổ sung axit succinic (0,027g, 0,229mmol) và etyl axetat (2,01ml) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất (48) (0,201g, 0,431mmol) được tổng hợp ở ví dụ 48. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong xấp xỉ 20 giờ và được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 0,5 giờ, và chất rắn lắng đọng sau đó được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô qua đêm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,214g, tỉ lệ thu hồi: 94%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,06-1,31 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,72-1,83 (1H, m), 1,83-1,94 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29

(6H, s), 2,32 (2H, s), 2,34-2,41 (1H, m), 4,22 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,85 (1H, s), 6,67 (1H, s), 7,86 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 11,47 (1H, br s).

Phân tích nguyên tố theo lý thuyết cho $C_{27}H_{37}N_3O_4 \cdot 1/2C_4H_6O_4$: C, 66,13; H, 7,65; N, 7,98. Theo thực nghiệm: C, 63,03; H, 7,78; N, 7,51.

Ví dụ thử nghiệm 1

Đánh giá hoạt tính ức chế EZH1 methyltransferaza

25 μ L mỗi dung dịch phản ứng chứa các nồng độ khác nhau của các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 (50mM Tris (pH 8,8), 5mM $MgCl_2$, 4mM dithiothreitol, albumin huyết thanh bò 0,005%, 0,75 μ M biotin-H3 peptit, PRC2-EZH1 8ng/ μ L, 1 μ M S-adenosyl-L-methionin, 0,2 μ M adenosyl-L-methionin, S-[methyl- 3H]- (PerkinElmer, Inc., #NET155H), dimethyl sulfoxit 1%, và các hợp chất 25-0,0061 μ M) được bổ sung vào mỗi lỗ của Streptavidin FlashPlate HTS PLUS, 384 lỗ (PerkinElmer, Inc., #SMP410A001PK) và được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, mỗi lỗ được rửa bằng 50 μ L chất đệm để rửa (50mM Tris (pH 7,6) và 150mM NaCl)) hai lần. Sau đó, độ phóng xạ gốc được đo bằng cách sử dụng TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., mô hình C384V01). Dựa trên độ phóng xạ gốc được đo, mức độ sự ức chế enzym bởi các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 được xác định ở mỗi nồng độ, và dữ liệu thu được được phân tích bằng phần mềm phân tích thống kê y tế GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.) để tính các trị số IC₅₀. Phức chất PRC2-EZH1 được mua từ Reaction Biology Corp. (#HMT-25-115). Biotin-H3 peptit được điều chế bằng cách tổng hợp chuỗi từ các vị trí từ 12- đến 40- của histon H3 protein ở người (GGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHR), tiếp theo là biotinylation hóa đầu kết thúc N.

Ví dụ thử nghiệm 2

Đánh giá hoạt tính ức chế EZH2 methyltransferaza

25 μ L mỗi dung dịch phản ứng chứa các nồng độ khác nhau của các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 (50mM Tris (pH 8,8), 5mM $MgCl_2$, 4mM

dithiothreitol, albumin huyết thanh bò 0,005%, 0,75 μ M biotin-H3 peptit, PRC2-EZH2 8ng/mL, 1 μ M S-adenosyl-L-methionin, 0,1 μ M adenosyl-L-methionin, S-[methyl- 3 H]- (PerkinElmer, Inc., #NET155H), dimetyl sulfoxit 1%, và các hợp chất 25-0,0061 μ M) được bổ sung vào mỗi lỗ của Streptavidin FlashPlate HTS PLUS, 384 lỗ (PerkinElmer, Inc., #SMP410A001PK) và được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, mỗi lỗ được rửa bằng 50 μ L chất đệm để rửa (50mM Tris (pH 7,6) và 150mM NaCl) hai lần. Sau đó, độ phóng xạ gốc được đo bằng cách sử dụng TopCount NXT HTS (PerkinElmer, Inc., mô hình C384V01). Dựa trên độ phóng xạ gốc được đo, mức độ ức chế enzym bởi các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 được xác định ở mỗi nồng độ, và dữ liệu thu được được phân tích bằng phần mềm phân tích thống kê y tế GraphPad Prism để tính các trị số IC50. Phức chất PRC2-EZH2 được điều chế theo phương pháp của Cao R. et al. (Mol. Cell, 15, 57-67 (2004)).

Ví dụ thử nghiệm 3

Đánh giá hoạt tính ức chế H3K27me3 nội bào

Các tế bào HCT116 được cấy với lượng 1500 tế bào/90 μ L/lỗ vào đĩa loại 96 lỗ (IWAKI, #3860-096) và được nuôi cấy qua đêm ở 37°C. Các tế bào HCT116 được mua từ American Type Culture Collection (ATCC). Sau đó, 10 μ L mỗi dung dịch chứa hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 được bổ sung vào mỗi lỗ, và các tế bào được nuôi cấy ở 37°C trong 3 ngày. H3K27me3 nội bào được định lượng bằng cách sử dụng bộ kit phát hiện tế bào AlphaLISA H3K27me3 (PerkinElmer, Inc., #AL722F). Nhờ đó, các tế bào đã được nuôi cấy trong mỗi lỗ được rửa bằng 100 μ L PBS. Chất đệm phân giải Histon tế bào được pha loãng gấp 6 lần bằng PBS vào với lượng 80 μ L/lỗ, và tiếp đó đĩa này được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trong khi được lắc. Sau đó, bổ sung chất đệm chiết histon tế bào vào đó ở 40 μ L/lỗ, và đĩa này được nuôi cấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trong khi được lắc. 10 μ L dung dịch phản ứng này được chuyển từ mỗi lỗ đến mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ (PerkinElmer, Inc., #6008350). Bổ sung dung dịch hỗn hợp hạt chất hấp thụ AlphaLISA kháng

H3K27me3 / kháng thể H3 kháng Histon được biotinylation hóa (C-ter) vào với lượng 3,3 μ l/lỗ, và đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau đó, bổ sung hạt cho Donor được bọc Streptavidin (SA) vào ở 3,3 μ l/lỗ, và đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút bằng đĩa được che ánh sáng. Các tín hiệu được đo bằng cách sử dụng máy đọc EnVision 2104 Multilabel (PerkinElmer, Inc.). Mức độ ức chế H3K27me3 bởi các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 77 được xác định ở mỗi nồng độ, và dữ liệu thu được được phân tích bằng phần mềm phân tích thống kê y tế GraphPad Prism để tính các trị số IC50.

Kết quả của các ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 3 được thể hiện trong các bảng 1-1 và 1-2.

Bảng 1-1

Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 3 Mức ức chế H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μM)	Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 3 Mức ức chế H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μM)
1	0,14	0,024	0,029	2	0,052	0,022	0,009
3	0,66	0,03	0,026	4	0,13	0,025	0,0083
5	0,25	0,015	0,051	6	0,51	0,039	0,045
8	0,097	0,016	0,006	7	0,038	0,0036	0,0084
9	0,066	0,011	0,013	10	0,13	0,011	0,018
11	0,068	0,0091	0,0037	12	0,2	0,028	0,14
13	0,021	0,016	0,0059	14	0,021	0,024	0,00055
15	0,0074	0,01	0,00047	16	0,0094	0,012	0,0014
17	0,017	0,023	0,0012	18	0,019	0,023	0,0058
19	0,028	0,025	0,011	20	0,023	0,017	0,0028
21	0,06	0,018	0,01	22	0,088	0,014	0,0016
23	0,0041	0,0056	0,0028	24	0,14	0,012	0,019
25	0,11	0,012	0,045	26	0,19	0,023	0,037
27	0,023	0,022	0,0038	28	0,078	0,020	0,014
29	0,068	0,0094	0,016	30	0,18	0,021	0,016
31	0,11	0,018	0,009	32	0,03	0,017	0,0048
33	0,26	0,028	0,014	34	0,023	0,016	0,00062
35	0,0084	0,0025	0,00044	36	0,013	0,013	0,0016
37	0,028	0,019	0,0016	38	0,057	0,012	0,0028

39	0,04	0,014	0,0022	40	0,21	0,011	0,032
41	0,059	0,014	0,011	42	0,19	0,027	0,067
43	0,38	0,041	0,044	44	0,077	0,0079	0,014
45	0,11	0,0096	0,013	46	0,072	0,0067	0,0034

Bảng 1-2

Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 3 Mức ức chế H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μM)	Ví dụ	Ví dụ thử nghiệm 1 WT EZH1 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 2 WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ thử nghiệm 3 Mức ức chế H3K27me3 (HCT116) IC ₅₀ (μM)
47	0,022	0,010	0,0014	48	0,0089	0,0080	0,00048
49	0,092	0,018	0,0026	50	0,053	0,020	0,0071
51	0,39	0,035	0,042	52	0,37	0,029	0,037
53	0,026	0,013	0,00063	54	0,21	0,027	0,0038
55	0,053	0,028	0,011	56	0,068	0,023	0,0064
57	0,11	0,036	0,012	58	0,0044	0,01	0,0029
59	0,0057	0,0087	0,0018	60	0,0073	0,014	0,0037
61	0,008	0,021	0,01	62	0,011	0,0066	0,0055
63	0,017	0,022	0,013	64	0,022	0,014	0,0068
65	0,023	0,018	0,013	66	0,027	0,022	0,0017
67	0,017	0,019	0,0010	68	0,029	0,018	0,0016
69	0,032	0,024	0,029	70	0,038	0,026	0,0043
71	0,043	0,019	0,099	72	0,076	0,017	0,013
73	0,012	0,022	0,0061	74	0,013	0,029	0,023
75	0,021	0,026	0,011	76	0,02	0,012	0,00088
77	0,091	0,011	0,024				

Ví dụ thử nghiệm 4

Đánh giá hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào

Các tế bào được mua từ ATCC (G401 (u dạng que có nguồn gốc từ thận người), HepG2, LNCaP, LS180, MV4;11, NCI-H1563, NCI-H1703, NCI-H520, NCI-H522, NCI-N87, RS4;11, và THP-1), Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) (KARPAS-422 (EZH2 Y641N u lympho tế bào B lớn xâm lấn đột biến ở người) và KOPN8), và Ngân hàng tài nguyên nghiên cứu khoa học sức khỏe (OVMANA). Môi trường nuôi cấy mỗi dòng tế bào được dùng là môi trường EMEM được bổ sung FBS 10% (LS180 và HepG2), môi trường McCoy's 5A được bổ sung FBS 10% (G401 (thiếu dòng tế bào có u dạng que trong SNF5, tiểu đơn vị của phức chất SWI/SNF)), môi trường RPMI1640 được bổ sung FBS 10% (KOPN8, RS4;11, MV4;11, NCI-H1703, NCI-N87, NCI-H522, THP-1, LNCaP, OVMANA, NCI-H520, và NCI-H1563), và môi trường RPMI1640 được bổ sung FBS 20% (KARPAS-422). Trong thời gian thử nghiệm, DMSO (nồng độ cuối cùng: 0,1%) hoặc dung dịch chứa hợp chất của ví dụ 14 trong DMSO (nồng độ cuối cùng: 1uM (nồng độ cuối cùng của DMSO: 0,1%) được bổ sung vào môi trường, và các tế bào của mỗi dòng được nuôi cấy ở 37°C dưới CO₂ 5%. Các tế bào đã được nuôi cấy của mỗi dòng được cấy vào đĩa nuôi cấy loại 6 lỗ để nuôi cấy tế bào và được nuôi cấy lại trong tổng cộng từ 10 ngày đến 11 ngày trong khi chuyển qua hoặc thay môi trường được thực hiện với khoảng cách từ 3 ngày đến 4 ngày. Sau đó, các tế bào được cấy vào đĩa thử nghiệm loại 96 lỗ. Vào ngày cấy vào đĩa thử nghiệm 96 lỗ (ngày cấy) và 4 ngày hoặc 5 ngày sau đó (ngày hết tác dụng), phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng dùng trong thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiter-Glo phát huỳnh quang (Promega Corp., #G7573) hoặc hệ thống thử nghiệm 1 bước ATPlite phát huỳnh quang (PerkinElmer, Inc., #6016739) theo hướng dẫn sử dụng đính kèm. Sau đó, cường độ phát huỳnh quang của mỗi lỗ được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa (EnVision, PerkinElmer, Inc.). Mức độ ức chế sự phát triển tế bào được tính từ cường độ phát huỳnh quang của nhóm bổ sung mẫu (T_S) và nhóm bổ sung

DMSO (C_s) được đo trên đĩa cấy và nhóm bổ sung mẫu (T) và nhóm bổ sung DMSO (C) được đo vào ngày hết tác dụng theo công thức sau:

$$\text{Mức độ ức chế sự phát triển tế bào (\%)} = \{1 - (T - T_s) / (C - C_s)\} \times 100$$

Khi số tế bào trong nhóm bổ sung mẫu giảm đi vào ngày kết thúc so với ngày nuôi cấy ($T < T_s$), tác dụng gây độc tế bào được tính theo công thức sau đây:

$$\text{Tỉ lệ gây độc tế bào (\%)} = (T - T_s) / T_s \times (-100)$$

Kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Loại ung thư	Dòng tế bào	Mức độ ức chế sự phát triển tế bào	Tỉ lệ gây độc tế bào
U lympho	KARPAS-422	>100%	100%
U dạng que	G401	>100%	100%
Bệnh bạch cầu	KOPN8	>100%	99%
Bệnh bạch cầu	RS4;11	>100%	94%
Bệnh bạch cầu	MV4;11	>100%	88%
Ung thư phổi	NCI-H1703	>100%	49%
Ung thư dạ dày	NCI-N87	>100%	15%
Ung thư phổi	NCI-H522	>100%	13%
Bệnh bạch cầu	THP-1	>100%	7%
Ung thư tuyến tiền liệt	LNCaP	>100%	6%
Ung thư đại trực tràng	LS180	>100%	6%
Ung thư buồng trứng	OVMANA	95%	-

Ung thư phổi	NCI-H520	80%	-
Ung thư gan	HepG2	78%	-
Ung thư phổi	NCI-H1563	56%	-

Ví dụ thử nghiệm 5

Đánh giá hoạt tính chống ung thư của mẫu cấy dưới da KARPAS-422 đối với khuếch tán đột biến EZH2 Y641N u lympho tế bào B lớn ở người.

Tế bào KARPAS-422 khuếch tán đột biến EZH2 Y641N u lympho tế bào B lớn ở người được cấy dưới da với lượng 2×10^7 tế bào/vào bụng phải của chuột cái SCID. Sau 30 ngày, chuột được chia nhóm dựa trên số lượng u (trục trính $\times$ trục phụ $\times$ trục phụ / 2) và trọng lượng cơ thể của chúng. Các tế bào KARPAS-422 được mua từ DSMZ. Chuột cái SCID được mua từ Charles River Laboratories Japan Inc. Từ sau ngày chia nhóm, hợp chất của ví dụ 14 hoặc hợp chất của ví dụ 34 được dùng theo đường uống với liều dùng được đặt cho 5, 25, hoặc 200mg/kg/ngày mỗi ngày một lần trong 14 ngày liên tiếp (QD $\times$ 14) như lịch trình dùng thuốc. Kích thước khối u của mỗi cá thể được đo từ ngày chia nhóm đến 45 ngày sau (ngày hoàn thành thử nghiệm).

Ví dụ thử nghiệm 6

Đánh giá hoạt tính chống ung thư của mẫu cấy G401 dưới da đối với đột biến mất đoạn SNF5 ở u dạng que có nguồn gốc từ thận người.

Các tế bào đột biến mất đoạn SNF5 ở u dạng que có nguồn gốc từ thận người được cấy dưới da với lượng 1×10^7 tế bào/vào bụng phải của chuột cái BALB/c-nu/nu. Sau 23 ngày, chuột được chia nhóm dựa trên số lượng u và trọng lượng của chúng. Các tế bào G401 được mua từ ATCC. Chuột cái BALB/c-nu/nu được mua từ Charles River Laboratories Japan Inc. Từ sau ngày chia nhóm, hợp chất của ví dụ 14 hoặc hợp chất của ví dụ 34 được dùng theo đường uống ở liều dùng cho 50 hoặc 200mg/kg/ngày mỗi ngày một lần trong 12 ngày liên tiếp (QD $\times$ 14) như lịch trình dùng thuốc. Kích thước khối u của mỗi

cá thể được đo từ ngày chia nhóm đến 36 ngày sau (ngày hoàn thành thử nghiệm).

Hoạt tính chống ung thư của mẫu cây dưới da KARPAS-422 đối với xâm lấn đột biến EZH2 Y641N u lympho tế bào B lớn ở người trong ví dụ thử nghiệm 5, và mẫu cây G401 dưới da đối với đột biến mất đoạn SNF5 ở u dạng que có nguồn gốc từ thận người trong ví dụ thử nghiệm 6 được tính trong các ngày hoàn thành thử nghiệm tương ứng theo công thức sau đây:

$$\text{Mức độ ức chế phát triển u (\%)} = (1 - \text{TVCt} / \text{TVCc}) \times 100$$

$\text{TVC} = (\text{Kích thước khối u của mỗi cá thể vào ngày hoàn thành thử nghiệm}) - (\text{Kích thước khối u của mỗi cá thể vào ngày chia nhóm})$

TVCt: TVC trung bình của nhóm có dùng thuốc

TVCc: TVC trung bình của nhóm không dùng thuốc

Đối với nhóm có mức độ ức chế phát triển u vượt quá 100% (được thể hiện bằng ký hiệu > 100%), phạm vi của sự giảm u được tính theo công thức sau đây:

$$\text{Mức độ thuyên giảm khối u (\%)} = \text{giá trị trung bình của } (1 - (\text{Kích thước khối u của mỗi cá thể trong ngày hoàn thành thử nghiệm} / \text{Kích thước khối u của mỗi cá thể trong ngày chia nhóm})) \times 100$$

Ví dụ thử nghiệm 7

Đánh giá hoạt tính chống ung thư của mẫu cây dưới da LS180 đối với ung thư đại trực tràng ở người

Các tế bào LS180 ung thư đại trực tràng ở người được cấy dưới da với lượng 5×10^6 các tế bào/vào bụng phải của chuột cái SCID. Sau 3 ngày, chuột được chia nhóm dựa trên số lượng u và trọng lượng của chúng. Các tế bào LS180 được mua từ ATCC. Chuột cái SCID được mua từ Charles River Laboratories Japan Inc. Từ sau ngày chia nhóm, hợp chất của ví dụ 34 được dùng qua đường miệng ở liều dùng 50 hoặc 200mg/kg/ngày hai lần một ngày trong 13 ngày liên tiếp (BID $\times$ 13) như là lịch trình dùng thuốc. Kích thước khối

u của mỗi cá thể được đo từ ngày chia nhóm đến 17 ngày sau đó (ngày hoàn thành thử nghiệm).

Ví dụ thử nghiệm 8

Đánh giá hoạt tính chống ung thư đối với ung thư dạ dày ở người của mẫu cấy dưới da NCI-N87

Các tế bào ung thư dạ dày ở người NCI-N87 được cấy dưới da với lượng 8×10^6 tế bào/vào bụng phải của chuột cái BALB/c-nu/nu. Sau 12 ngày, chuột được chia nhóm dựa trên số lượng u và trọng lượng của chúng. Các tế bào NCI-N87 được mua từ ATCC. Chuột cái BALB/c-nu/nu được mua từ Charles River Laboratories Japan Inc. Từ sau ngày chia nhóm, hợp chất của ví dụ 34 được dùng qua đường miệng ở liều dùng 50 hoặc 200mg/kg/ngày mỗi ngày một lần trong 28 ngày liên tiếp (QD $\times$ 28) như là lịch trình dùng thuốc. Kích thước khối u của mỗi cá thể được đo từ ngày chia nhóm đến 82 ngày sau đó (ngày hoàn thành thử nghiệm).

Hoạt tính chống ung thư đối với ung thư đại trực tràng ở người của mẫu cấy dưới da LS180 trong ví dụ thử nghiệm 7, và hoạt tính chống ung thư đối với ung thư dạ dày ở người của mẫu cấy dưới da NCI-N87 trong ví dụ thử nghiệm 8 được tính vào ngày hoàn thành thử nghiệm tương ứng theo công thức sau đây:

$$\text{Mức độ ức chế phát triển u (\%)} = (1 - \text{TVCt} / \text{TVCc}) \times 100$$

$$\text{TVC} = (\text{Kích thước khối u của mỗi cá thể trong ngày hoàn thành thử nghiệm}) - (\text{Kích thước khối u của mỗi cá thể trong ngày chia nhóm})$$

TVCt: TVC trung bình của nhóm dùng thuốc

TVCc: TVC trung bình của nhóm không dùng thuốc

Các kết quả của các ví dụ thử nghiệm từ 5 đến 8 được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

Loại ung thư	Dòng tế bào	Liều dùng (mg/kg)	Lịch trình dùng thuốc	Hợp chất của ví dụ 14		Hợp chất của ví dụ 34		Hợp chất của ví dụ 15		Hợp chất của ví dụ 35	
				Mức độ ức chế phát triển u	Mức độ thuyên giảm u	Mức độ ức chế phát triển u	Mức độ thuyên giảm u	Mức độ ức chế phát triển u	Mức độ thuyên giảm u	Mức độ ức chế phát triển u	Mức độ thuyên giảm u
Ví dụ thử nghiệm 5 u lympho	KARPAS-422	5	QD×14	26%	-	44%	-	54%	-	52%	-
		25	QD×14	80%	-	76%	-	>100%	27%	>100%	14%
		200	QD×14	>100%	50%	>100%	52%	-	-	-	-
Ví dụ thử nghiệm 6 u dạng que	G401	50	QD×12	>100%	19%	>100%	22%	-	-	-	-
		200	QD×12	>100%	29%	>100%	17%	-	-	-	-
Ví dụ thử nghiệm 7 ung thư đại trực tràng	LS180	50	BID×13	-	-	8%	-	-	-	-	-
		200	BID×13	-	-	73%	-	-	-	-	-
Ví dụ thử nghiệm 8 ung thư dạ dày	NCI-N87	50	QD×28	-	-	80%	-	-	-	-	-
		200	QD×28	-	-	87%	-	-	-	-	-

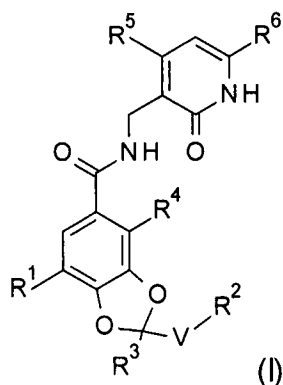
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức chung (I) của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có tác dụng ức chế tuyệt vời trên hoạt tính EZH1 và/hoặc EZH2 và do đó, hữu ích làm thuốc chữa ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó :

R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkoxy tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_1 - C_6 alkylcarbonyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkenyl, nhóm phenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có liên kết không bão hòa ở một phần của vòng và tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó :

nhóm phenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh mỗi nhóm tùy ý có liên kết không bão hòa ở một phần của vòng tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm A được nêu dưới đây,

V là liên kết đơn, nhóm C_1 - C_6 alkylen, hoặc nhóm oxy- C_1 - C_6 alkylen,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm bixyclo- C_5 - C_8 xycloalkyl, nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên

tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm vòng xoắn chứa hai vòng xoắn ngưng tụ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm vòng dị vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh và vòng C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó

nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, nhóm bixyclo-C₅-C₈ xycloalkyl, nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm vòng xoắn mỗi nhóm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm C được nêu dưới đây,

R³ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

R⁴ là nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl tùy ý có 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R⁵ là nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy,

R⁶ là nhóm C₁-C₆ alkyl,

nhóm A bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh

(trong đó nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh mỗi nhóm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm B được nêu dưới đây),

nhóm B bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, và

nhóm C bao gồm nhóm hydroxy, nhóm formyl, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkylcarbonyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm C₁-C₆ alkylsulfonyl, -NR²⁰R²¹, nhóm C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, nhóm di-C₁-C₆ alkylamino-C₁-C₆ alkyl, và nhóm dị vòng béo có 4 đến 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc

lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh

(trong đó R^{20} và R^{21} mỗi nhóm độc lập là nguyên tử hydro, nhóm formyl, hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl).

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I),

R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, nhóm C_2 - C_6 alkenyl, nhóm C_2 - C_6 alkynyl, nhóm phenyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có liên kết không bão hòa ở một phần của vòng và tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm xyclopropyl, nhóm vinyl, nhóm axetylen, nhóm phenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm dihydropyranyl, hoặc nhóm thiazolyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có, trong vòng, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, trong đó

nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_3 - C_6 xycloalkyl, và nhóm dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh mỗi nhóm tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkylsulfonyl, nhóm C_1 - C_6 alkylamino, và nhóm di- C_1 - C_6 alkylamino.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

V là liên kết đơn hoặc nhóm metylen,

R² là nhóm methyl, nhóm xyclohexyl, nhóm tetrahydropyranyl, hoặc nhóm piperidyl, và

R³ là nhóm methyl, trong đó:

nhóm xyclohexyl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm piperidyl mỗi nhóm có một phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm metylamino, nhóm dimethylamino, và nhóm etylmethylamino.

6. Một hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm sau đây hoặc muối được dùng của nó:

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-(1-ethyl-4-piperidyl)-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-metoxo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-N-[(4-ethyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]-2,4-dimethyl-N-[(6-methyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-[trans-4-[N-ethyl(N-methyl)amino]xyclohexyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-bromo-2-[[cis-4-(dimethylamino)xyclohexyl]methyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-2-[trans-4-(metylamino)xclohexyl]-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-flo-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2S)-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4,7-trimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

4,7-diclo-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-(xclopenten-1-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-7-phenyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-(xclohexen-1-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-[trans-4-(dimetylamino)xclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-7-vinyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-(trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-ethynyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-cyclopropyl-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit, và

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-etyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit.

7. Một hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm sau đây hoặc muối được dụng của chúng:

7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

(2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

4,7-diclo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2-methyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit,

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid, và

2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-etyl-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid.

8. (2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid hoặc muối được dụng của nó.

9. (2R)-7-clo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid p-toluensulfonat.

10. (2R)-7-bromo-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid hoặc muối được dụng của nó.

11. (2S)-2-[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-2,4,7-trimethyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamid hoặc muối được dụng của nó.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

13. Chất ức chế hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2 chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

14. Thuốc điều trị khối u mà có khả năng điều trị khối u bằng cách ức chế hoạt tính enzym EZH1 và/hoặc EZH2, thuốc điều trị này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

15. Thuốc chống khối u chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.