



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

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

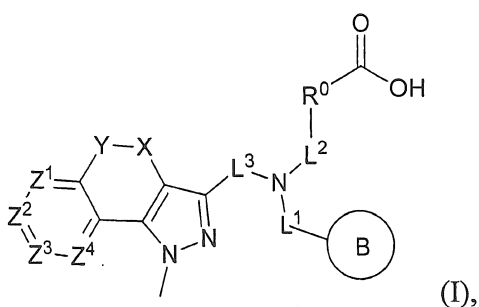
(11) 
1-0022296

(51)⁷ **A61K 31/4162, C07D 491/052, 471/04** (13) **B**

-
- (21) 1-2016-01990 (22) 04.11.2014
(86) PCT/US2014/063948 04.11.2014 (87) WO2015/069666 14.05.2015
(30) 61/900,013 05.11.2013 US
(45) 25.11.2019 380 (43) 25.07.2016 340
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) CHIANELLI, Donatella (US), LIU, Xiaodong (CN), MOLTENI, Valentina (US),
NELSON, John (US), ROLAND, Jason (US), RUCKER, Paul (US), TULLY, David
(US)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)
-

(54) **HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ FARNESOIT X (FXR), DƯỢC PHẨM VÀ
CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, muối được dụng hoặc thể liên
hợp axit amin của nó; trong đó các biến là như được xác định trong bản mô tả; và
dược phẩm, chế phẩm kết hợp của chúng, hữu ích làm chất điều biến hoạt động
của thụ thể Farnesoit X (FXR).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa hợp chất này để sử dụng trong phương pháp điều biến hoạt động của thụ thể farnesoit X (farnesoid X receptor-FXR).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể farnesoit X (FXR) là thành viên thuộc liên họ thụ thể hormon thuộc nhân tế bào và được biểu hiện chủ yếu trong gan, thận và ruột (xem, ví dụ, Seol et al. (1995) Mol. Endocrinol. 9:72-85 và Forman et al. (1995) Cell 81:687-693). Nó có chức năng tạo thành dị dimer với thụ thể retinoit X (retinoid X receptor -RXR) và gắn kết với các yếu tố đáp ứng trong các trình tự khởi đầu phiên mã (promoter) của gen đích để điều hòa quá trình phiên mã của gen. Dị dimer FXR-RXR này gắn với yếu tố đáp ứng trình tự lặp lại đảo ngược-1 (inverted repeat- 1 -IR-1) với ái lực cao nhất, trong đó các hexamer gắn kết thụ thể liên ứng được phân tách bởi một nucleotit. FXR là một phần của quá trình liên quan tác động lẫn nhau, trong FXR đó được hoạt hóa bởi các axit mật (sản phẩm cuối của quá trình chuyển hóa cholesterol) (xem, ví dụ, Makishima et al. (1999) Science 284: 1362-1365, Parks et al. (1999) Science 284:1365-1368, Wang et al. (1999) Mol. Cell. 3:543-553), có vai trò ức chế quá trình dị hóa cholesterol. Ngoài ra, xem, Urizar et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:39313-39317.

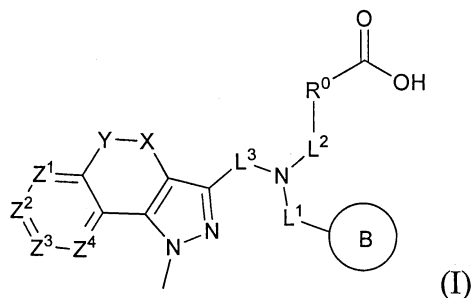
FXR là yếu tố điều hòa chính của cân bằng nội mô cholesterol, tổng hợp triglycerit và sinh tổng hợp chất béo. (Crawley, Expert Opinion Ther. Patents (2010), 20(8): 1047-1057). Ngoài việc điều trị rối loạn lipid máu, nhiều chỉ thị cho FXR đã được mô tả, bao gồm việc điều trị bệnh gan, bệnh tiểu đường, bệnh liên quan đến vitamin D, bệnh gan và tác dụng phụ do sử dụng thuốc. (Crawley, nêu trên). Mặc dù đã có những bước tiến được tạo ra trong việc phát triển chất chủ vận FXR mới, vẫn còn nhiều không gian cho sự cải thiện. Công bố đơn quốc tế số WO2007/140183 bộc lộ dẫn xuất pyrazol để điều trị bệnh do FXR. Công bố đơn quốc tế số WO

2009/012125 bộc lộ các hợp chất, được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng chúng được bộc lộ dưới dạng hữu dụng để điều trị rối loạn lipid máu và các bệnh liên quan đến rối loạn lipid máu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm và được phẩm này có tác dụng trong phương pháp điều biến hoạt động của thụ thể X farnesoit (FXR). Ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất là chất chủ vận hoặc chủ vận một phần của FXR, và hữu ích làm thuốc điều trị các tình trạng do FXR.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế được xác định bởi công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*1” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$,

$*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

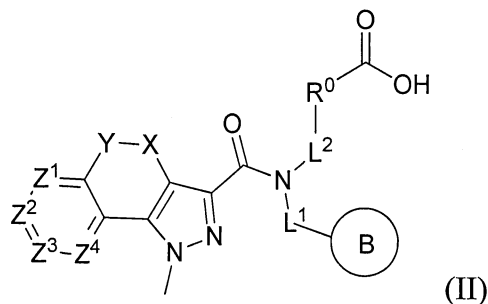
L^3 là $-C(O)-$;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được xác định bởi công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl; trong đó Vòng A là phenyl, pyridyl hoặc xyclopropyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và C_{3-7} xycloalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*1” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

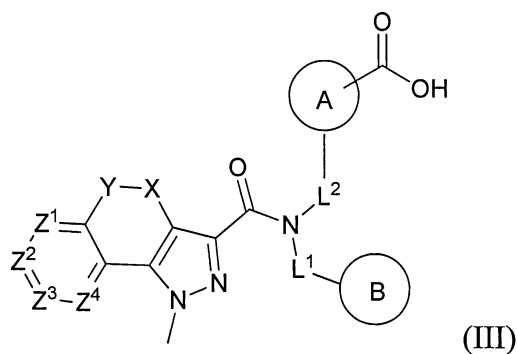
L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

vòng A là phenyl hoặc pyridyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và xyclopentyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ;

L^1 là $-(CR^4R^5)-$;

L^2 được chọn từ $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

X là CH_2 ;

Y được chọn từ $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ và $^{*}-O-CH_2-$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 là CR^3 hoặc N;

Z^2 là CR^3 ;

Z^3 là CR^3 ;

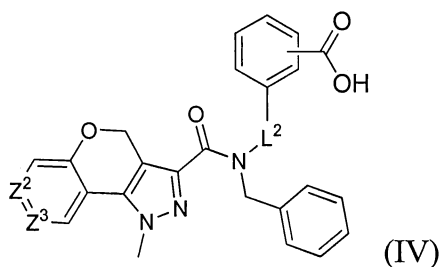
Z^4 là CR^3 hoặc N;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, methyl, và triflometyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc methyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi công thức (IV):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

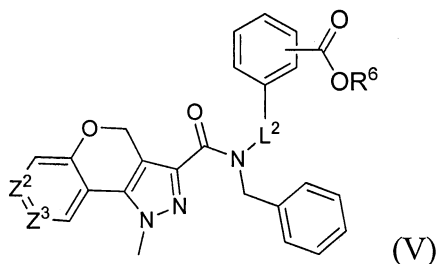
mỗi vòng phenyl còn tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 , trong đó R^2 là flo hoặc methyl;

L^2 được chọn từ $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, và $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ; và

Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 .

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (V):



trong đó mỗi vòng phenyl còn tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 , trong đó R^2 là flo hoặc methyl;

L^2 được chọn từ $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, và $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ;

Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ; và

R^6 là C_{1-6} alkyl.

Các hợp chất có công thức I, II, III, IV và V, và muối được dụng của chúng bộc lộ các tính chất có giá trị về mặt dược lý khi được kiểm nghiệm trong các thử nghiệm kinaza không gồm tế bào in vitro và các thử nghiệm tế bào, và do đó được đề xuất để điều trị bệnh.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V để sử dụng trong phương pháp điều biến FXR trong tế bào, bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, hoặc muối được dụng của nó; và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V để sử dụng phương pháp điều trị, giảm nhẹ hoặc phòng rối loạn do FXR ở đối tượng mắc dạng rối loạn này, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều

trị bệnh của hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, hoặc muối dược dụng của nó; và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, hoặc muối dược dụng của nó; và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai, để bào chế thuốc điều trị rối loạn do FXR. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, hoặc muối dược dụng của nó, và chất điều trị bệnh thứ hai. Khi chất điều trị bệnh thứ hai được sử dụng, chất điều trị bệnh thứ hai này cũng có thể hữu ích trong việc điều trị rối loạn do FXR.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế (một mình hoặc được kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai) hữu ích để điều trị bệnh gan hoặc bệnh đường tiêu hóa, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh gan được chọn từ bệnh ứ mật trong gan, bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen, bệnh ứ mật do dùng thuốc, bệnh ứ mật khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, bệnh ứ mật trong gan tiến triển do di truyền (PFIC), hội chứng Alagille, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh viêm đường mật gây xơ gan nguyên phát, chứng thái ghép gan tiêu biến ống mật, bệnh vật chủ chống lại bộ phận ghép do ghép gan, bệnh xơ nang gan, bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do rượu, và bệnh gan liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa; và các bệnh đường ruột được chọn từ hội chứng hấp thu kém axit mật (bao gồm tiêu chảy do axit mật nguyên phát và tiêu chảy do axit mật thứ phát), bệnh viêm dạ dày do trào ngược dịch mật, và bệnh viêm ruột chẳng hạn như bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm loét đại tràng làm dày lớp collagen, bệnh viêm loét đại tràng làm tăng số lượng tế bào lympho, bệnh viêm đại tràng chuyển hướng, bệnh viêm đại tràng không xác định và bệnh Behcet.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Với mục đích diễn giải sáng chế, các định nghĩa sau được áp dụng và ở ngữ cảnh thích hợp bất kỳ, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm dạng số nhiều và ngược lại.

Như được sử dụng ở đây, “C₁₋₆alkyl” biểu thị gốc alkyl có từ 1 đến 6, trong một

số trường hợp từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, các gốc này ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều nhánh. Ví dụ, “C₁₋₆ alkyl” bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl; propyl, chẳng hạn như n-propyl, 2-methylpropyl hoặc isopropyl; etyl hoặc metyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trên đây hóa trị hai có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện của alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, n-propylen, isopropylen, n-butylen, sec-butylen, iso-butylen, tert-butylen, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “C₃₋₇ xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng, được tạo cầu hoặc vòng xoắn không thơm no hoặc không no một phần có 3-7 nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm hydrocacbon một vòng tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ flo, cloro, bromo, và iodo; và cụ thể hơn là, flo hoặc cloro.

Như được sử dụng ở đây, “halo C₁₋₆ alkyl” hoặc “C₁₋₆ alkyl được thế halo” dùng để chỉ gốc alkyl bất kỳ, như được định nghĩa trên đây mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định trên đây, và cụ thể là flo C₁₋₆ alkyl, cụ thể hơn là triflometyl.

Như được sử dụng ở đây, “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ hợp chất cấu tạo từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi các liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, mà không thể thay thế cho nhau. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và hỗn hợp của chúng bao gồm “các chất đồng phân đối ảnh”, mà dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể có các phân tử là ảnh qua gương không thể đặt chồng khít lên nhau của chất đồng phân lập thể còn lại.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thể liên hợp axit amin” dùng để chỉ thể liên hợp gồm hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V và bất kỳ axit amin thích hợp. Tốt hơn là, thể liên hợp axit amin của hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V này có ưu điểm bổ sung về tính nguyên vẹn trong dịch mật hoặc dịch dạ dày. Các axit amin thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glyxin, taurin và axyl glucuronit. Do đó, sáng chế bao gồm các thể liên hợp glyxin, taurin và axyl glucuronit của hợp chất

có công thức I, II, III, IV hoặc V.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và mọi dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất bề mặt, chất chống oxi hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn hấp thụ, muối, chất bảo quản, thuốc, chất ổn định thuốc, tá dược dính, các tá dược, tá dược rã, tá dược gây trượt, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất nhuộm, và tương tự và kết hợp của chúng, sẽ là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp chất mang dược dụng thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, sự sử dụng nó trong dược phẩm hoặc chế phẩm điều trị được dự tính.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất có công thức (I) đủ để đạt được tác động đã được đề cập. Theo đó, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong việc điều trị tình trạng do FXR mà sẽ là lượng có hiệu quả để điều trị tình trạng do FXR.

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

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ trong một phương án, dùng để chỉ sự thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn (có nghĩa là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ sự làm dịu hoặc thuyên giảm ít nhất một tham số thể chất bao gồm các tham số mà có thể bệnh nhân không nhận thấy rõ. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ điều biến bệnh hoặc rối loạn, về thể chất, (ví dụ, ổn định triệu chứng có thể nhận thấy rõ), hoặc về sinh lý, (ví dụ, ổn định tham số thể chất), hoặc cả hai. Theo phương án khác, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ phòng và trì hoãn sự khởi phát hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như sử dụng ở đây, đối tượng "có nhu cầu" điều trị nếu đối tượng này sẽ nhận

được lợi ích sinh học, y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “rối loạn lipit máu” dùng để chỉ sự bất thường trong, hoặc lượng bất thường của lipit và lipoprotein trong máu và các trạng thái bệnh dẫn đến, gây ra, làm trầm trọng thêm, hoặc góp phần vào sự bất thường này (xem, Dorland's Illustrated Medical Dictionary, tái bản lần thứ 29 hoặc các phiên bản sau này của nó, W.B. Saunders Publishing Company, New York, NY). Các trạng thái bệnh được bao gồm trong định nghĩa về rối loạn lipit máu như được sử dụng ở đây bao gồm tăng lipit máu, tăng triglycerit máu, HDL huyết tương thấp, LDL huyết tương cao, VLDL huyết tương cao, ứ mật gan, và tăng cholesterol máu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh do rối loạn lipit máu” như được sử dụng ở đây đề cập đến các bệnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xơ vữa động mạch, chứng huyết khối, bệnh động mạch vành, đột quy, và chứng tăng huyết áp. Bệnh do rối loạn lipit máu cũng bao gồm các bệnh về chuyển hóa chẳng hạn như bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, kháng insulin, và các biến chứng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ứ mật” dùng để chỉ điều kiện bất kỳ trong đó dòng dịch mật từ gan bị chặn, và có thể là thuộc bên trong gan (tức là, xuất hiện bên trong gan) hoặc thuộc bên ngoài (tức là, xuất hiện bên ngoài gan).

Như được sử dụng ở đây, “chứng xơ gan” bao gồm chứng xơ gan do nguyên nhân bất kỳ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng xơ gan cảm ứng bởi virus chẳng hạn như chứng xơ gan do bệnh viêm gan B và C; phơi nhiễm với rượu (bệnh gan do rượu), các hợp chất dược, áp lực oxy hóa, liệu pháp trị xạ chữa ung thư hoặc các hóa chất công nghiệp; và các bệnh chẳng hạn như xơ gan mật nguyên phát, gan nhiễm mỡ, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh xơ nang gan, bệnh ứ sắt mô, và bệnh viêm gan tự miễn.

Như được sử dụng ở đây, “chất chủ vận FXR” dùng để chỉ chất liên kết trực tiếp và điều hòa tăng hoạt động của FXR.

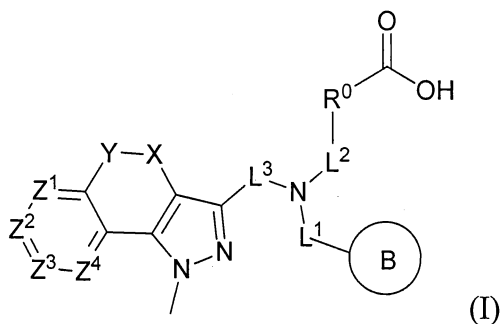
Như sử dụng ở đây, thuật ngữ “một”, “này” và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong phạm vi sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều trừ phi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Bất kỳ định nghĩa nào ở đây có thể được sử dụng kết hợp với định nghĩa khác để mô tả một nhóm kết hợp về cấu trúc. Theo quy ước, yếu tố móc kéo của định nghĩa bất kỳ trong số các định nghĩa này là cái mà gắn với thành phần gốc. Ví dụ, nhóm kết hợp alkoxyalkyl sẽ đại diện cho nhóm alkoxy được gắn với phân tử gốc qua nhóm alkyl.

Phương thức thực hiện sáng chế

Sáng chế đề cập đến được phẩm và được phẩm này để sử dụng trong phương pháp đối với FXR. Các phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả ở đây. Người ta sẽ công nhận rằng các dấu hiệu được cụ thể hóa trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu đã được cụ thể hóa khác để tạo ra các phương án khác.

Theo phương án thứ nhất, hợp chất theo sáng chế được xác định bởi công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó,

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*1-(CR^4R^5)_{1-2}$ trong đó “*1” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

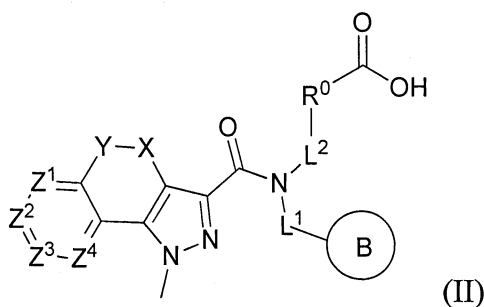
L^3 là $-C(O)-$;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo phương án thứ hai, hợp chất theo sáng chế được xác định bởi công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl; trong đó Vòng A là phenyl, pyridyl hoặc xyclopropyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và C_{3-7} xycloalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ hoặc $^{*}O(CR^4R^5)-$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $^{*1}-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “ *1 ” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $^{*2}-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-O-$, $^{*2}-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $^{*2}-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo phương án thứ ba, R^0 trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên được chọn từ

$^{*3}\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$, $^{*3}\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}$, và $^{*3}\text{-xyclopropan-1,1,-diyl}$, trong đó “ *3 ” biểu thị điểm gắn của R^0 với L^2 .

Bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, Y được chọn từ -O- ,

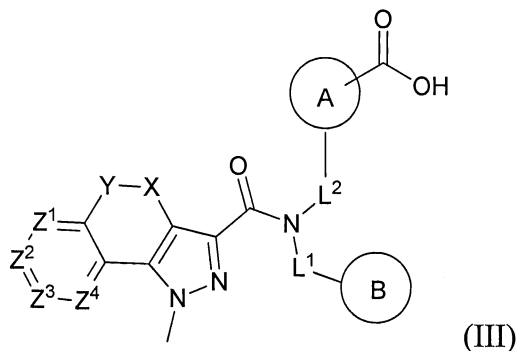
$\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$, và $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng sáu cạnh chứa các nguyên tử Z trên vòng.

Bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, L^1 có thể là $\text{-(CR}^4\text{R}^5\text{)-}$ hoặc $\text{-CH}_2\text{-}$. Theo phương án khác, L^1 là $\text{-(CR}^4\text{R}^5\text{)-}$.

Bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, L^2 được chọn từ $\text{-(CH}_2\text{)-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-}$, $^{*2}\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{-}$, $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O-}$, và $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH-}$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N.

Bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mỗi R^2 nếu có mặt có thể độc lập được chọn từ halo, methyl, và triflometyl.

Theo phương án thứ tư, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

vòng A là phenyl hoặc pyridyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và xyclopentyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

L^1 là $\text{-(CR}^4\text{R}^5\text{)-}$;

L^2 được chọn từ $\text{-(CH}_2\text{)-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH-}$, $^{*2}\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH-}$,

$^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{-}$, $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O-}$, và $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH-}$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

X là CH_2 ;

Y được chọn từ -O- , $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ và $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 là CR^3 hoặc N;

Z^2 là CR^3 ;

Z^3 là CR^3 ;

Z^4 là CR^3 hoặc N;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, methyl, và triflometyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc methyl.

Theo phương án thứ năm, Y trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên là -O- . Theo phương án khác, Y là $\text{-CH}_2\text{-}$. Theo phương án biến đổi khác, Y là $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng.

Theo phương án thứ sáu, L^1 trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên là $\text{-CH}_2\text{-}$.

Theo phương án thứ bảy, L^2 trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên được chọn từ $\text{-(CH}_2\text{)-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O-}$, và $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH-}$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N.

Theo phương án thứ tám, L^2 trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên là $\text{-(CH}_2\text{)-}$.

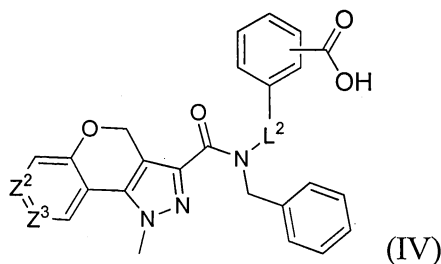
Theo phương án thứ chín, R^2 nếu có mặt trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên độc lập là flo hoặc methyl. Theo một biến thể, mỗi R^2 là flo. Theo phương án khác khác, mỗi R^2 là methyl.

Theo phương án mười, R^3 trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên được chọn từ hydro, flo, cloro, và methyl.

Theo phương án mười một, bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, Z^1 được chọn từ CH, CF, CCH₃, và N; Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃; Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃; và Z^4 là CH hoặc N.

Bằng việc tham chiếu đến phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mỗi R, R⁴, R⁵ và R⁶ nếu có mặt, có thể độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một biến thể, R, R⁴, R⁵ và R⁶ nếu có mặt, là hydro.

Theo phương án mười ba, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi công thức (IV):



mỗi vòng phenyl còn tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R², trong đó R² là flo hoặc metyl;

L² được chọn từ -CH₂-, *²-CH₂CH₂NH-, *²-CH₂CH₂O-, và *²-CH₂C(O)NH-, trong đó “*²” biểu thị điểm gắn của L² với N;

Z² được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃; và

Z³ được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃.

Theo một phương án, L² trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên là -(CH₂)-. Theo phương án khác, L² là *²-(CH₂)₂NH-. Theo phương án biến đổi khác, L² là *²-CH₂C(O)NH-. Trong mỗi phương án, “*²” biểu thị điểm gắn của L² với N.

Các hợp chất cụ thể theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 4-flo-3-(2-(1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1,8-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1,6-dimetyl-1,4-

dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(7-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(7-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(6,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1,7-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1,6-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-6-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(7,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 4-flo-3-(2-(8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinolin-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]quinolin-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit (S)-4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)propanamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-7-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(N-(3-flobenzyl)-1,5,5-trimetyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-

carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(N-benzyl-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(9-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-metylbenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2,2-dimetylpropanoic; axit 1-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)metyl)xyclopropanocarboxylic; axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-metylbenzoic; axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-dimetylbenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-4-flobenzoic; axit 4-(2-(8-clo-

N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-dimetylbenzoic; axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic; axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-(triflometyl)benzoic; axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic; axit 3,5-diflo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit 4-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic; axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 4-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 4-(2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit 4-(2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 4-(2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit 4-(2-(7,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic; axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-((2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 3-((2-(8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 4-flo-3-((2-(8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; axit 3-((2-(7,8-diflo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; axit 4-flo-3-((2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; axit 3-((2-(N-

benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 3-((2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 3-((2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 3-((2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic; axit 4-((8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3,5-diflobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic; axit 4-((8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(2,3-diflobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3-flo-5-metylbenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((N-(3,5-diflobenzyl)-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic; axit 3-flo-4-((8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((N-((1H-indol-5-yl)metyl)-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 5-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)picolinic; axit 4-((8-clo-N-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-((5-clopyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic; axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic; axit N-benzyl-N-(4-carbamoylbenzyl)-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamit; 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(2-

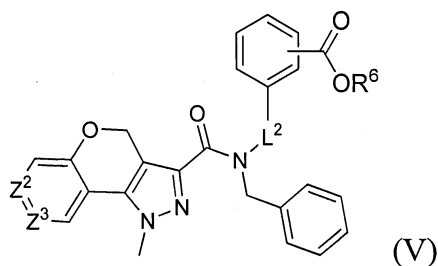
flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic; axit 3-flo-4-((8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic; axit 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic; axit 6-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)nicotinic; axit 5-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-6-methylpicolinic; axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; và axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic hoặc muối được dụng, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Các ví dụ cụ thể hơn về hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(7-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic; axit 3-(2-(7,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic; axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic; axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; axit 3-((2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic; axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic; và axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-

carboxamido)ethyl)amino)benzoic; hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên, trong đó hợp chất này ở dạng muối được dụng được chọn từ muối TRIS (2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propandiol), arginin, lysin, natri và meglumin.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (V):



trong đó mỗi vòng phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 , trong đó R^2 là flo hoặc metyl;

L^2 được chọn từ $^{*2}\text{-CH}_2\text{-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$, $^{*2}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$, và $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃;

Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃; và

R^6 là C₁₋₆ alkyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên và các biến thể hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên và các biến thể hoặc muối được dụng của nó, và chất điều trị bệnh thứ hai.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sử dụng trong phương pháp điều trị tình trạng do thụ thể farnesoit X (FXR) ở đối tượng mắc tình trạng này, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các

phương án trên và các biến thể hoặc muối được dụng của nó; và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên và các biến thể hoặc muối được dụng của nó, và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai, để dùng trong điều trị tình trạng do FXR.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên và các biến thể hoặc muối được dụng của nó, và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai, để bào chế thuốc cho việc điều trị tình trạng do FXR ở đối tượng.

Theo một phương án, tình trạng do FXR này liên quan đến bất kỳ phương pháp, ứng dụng hoặc sử dụng kết hợp nêu trên, là bệnh gan hoặc bệnh đường tiêu hóa. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh gan do FXR, trong đó bệnh gan này được chọn từ bệnh ứ mật (ví dụ, bệnh ứ mật trong gan, bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen, bệnh ứ mật do dùng thuốc, bệnh ứ mật khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, bệnh ứ mật trong gan tiến triển do di truyền (PFIC)); hội chứng Alagille, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh viêm đường mật gây xơ gan nguyên phát, chứng thái ghép gan tiêu biến ống mật, bệnh vật chủ chống lại bộ phận ghép do ghép gan, bệnh xơ nang gan, bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do rượu, và bệnh gan liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh đường tiêu hóa do FXR, trong đó bệnh đường tiêu hóa này được chọn từ hội chứng hấp thu kém axit mật (bao gồm tiêu chảy do axit mật nguyên phát và tiêu chảy do axit mật thứ phát), bệnh viêm dạ dày do trào ngược dịch mật, và bệnh viêm ruột chẳng hạn như bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm loét đại tràng làm dày lớp collagen, bệnh viêm loét đại tràng làm tăng số lượng tế bào lympho, bệnh viêm đại tràng chuyển hướng, bệnh viêm đại tràng không xác định và bệnh Behçet.

Cụ thể hơn là, tình trạng do FXR này là bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD) hoặc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH). Bằng việc tham chiếu đến liệu pháp điều trị kết hợp, chất điều trị khác cũng có thể hữu ích trong việc điều trị

bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD) hoặc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được cho dùng theo đường tiêu hóa; và cụ thể hơn là, qua đường miệng.

Trừ phi được cụ thể hóa theo cách khác, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” dùng để chỉ hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, muối được dụng của nó, và các gốc vốn được tạo thành (ví dụ, dạng đa hình, dạng solvat và/hoặc dạng hydrat). Hợp chất theo sáng chế có thể là các chất đồng phân lập thể (bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), và có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân lập thể đơn. Hợp chất theo sáng chế còn có thể là các chất hỗn biến và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm các hợp chất được thể đơteri). Các hợp chất khác theo sáng chế được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Một số hợp chất cụ thể được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều trung tâm hoặc trục không đối xứng và có thể, do đó, tạo ra chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định, về hóa lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)-. Sáng chế có ý bao gồm mọi chất đồng phân có thể có, bao gồm hỗn hợp racemic, các dạng tinh khiết quang và hỗn hợp trung gian tinh khiết quang. Các chất đồng phân (R) và (S) quang hoạt có thể được điều chế sử dụng các synthon bất đối hoặc chất phản ứng bất đối, hoặc được phân tách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phần tử thể này có thể có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thể hai lần, phần tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình cis hoặc trans. Mọi dạng chất hỗn biến cũng được dự định là được bao gồm.

Bất kỳ công thức nào được đưa ra ở đây cũng chủ định đại diện cho các dạng không đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được mô tả bởi các công thức cho trước ở đây ngoại trừ có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối đã chọn. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, chẳng hạn như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{124}I , ^{125}I . Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất đánh dấu đồng vị được xác định ở đây, ví dụ, các

hợp chất chứa đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H , ^{13}C , và ^{14}C . Các hợp chất đánh dấu đồng vị này hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ, ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật hình ảnh hoặc phát hiện, chẳng hạn như chụp phát xạ positron (PET) hoặc chụp tính toán phát xạ photon đơn (SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố cơ chất hoặc thuốc trong mô, hoặc trong trị xạ ở bệnh nhân. Cụ thể, ^{18}F hoặc hợp chất đánh dấu có thể là chất đặc biệt được mong muốn cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng các quy trình được bộc lộ trong phần sơ đồ hoặc trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế được mô tả sau đây bằng cách thay thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị.

Ngoài ra, việc thế bằng đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể mang lại các lợi ích điều trị bệnh nhất định thu được từ độ bền chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu rằng đơteri trong khía cạnh này được coi như phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Thuật ngữ “hệ số làm giàu đồng vị” được sử dụng ở đây tức là tỷ lệ giữa độ phong phú đồng vị với độ phong phú tự nhiên của chất đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được chỉ định là đơteri, hợp chất này có hệ số làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đơteri với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đơteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đơteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đơteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đơteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đơteri).

Các hợp chất có công thức I, II, III, IV và V được đánh dấu đồng vị thông thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và Quy trình kèm theo mà sử dụng chất đánh dấu đồng vị thích hợp thay vì chất không được đánh dấu đồng vị đã sử dụng trước đó.

Solvat được dụng phù hợp với sáng chế bao gồm các solvat mà trong đó dung môi kết tinh có thể được thay thế bằng dung môi được thế đồng vị, ví dụ, D₂O, d₆-axeton, d₆-DMSO.

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

Nguyên tử bất đối bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có ở dạng racemic hoặc chất đồng phân đối ảnh được làm giàu, ví dụ, cấu hình dạng (R), (S) hoặc (R,S). Theo phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối có ít nhất 50% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% độ dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% độ dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% độ dư chất đồng phân đối ảnh ở cấu hình dạng (R) hoặc (S). Các phân tử thể ở nguyên tử chứa liên kết đôi không no có thể, nếu có khả năng, sẽ có dạng cis- (Z) hoặc trans- (E).

Theo đó, như sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hỗn biến có khả năng hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, chất đồng phân hình học (cis hoặc trans), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần, thành chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất triệt quang của sản phẩm cuối hoặc chất trung gian thu được bất kỳ có thể

được phân tách thành thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của nó, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể, vì vậy gốc bazơ có thể được sử dụng, để phân tách hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang quang học của nó, ví dụ, bằng kết tinh phân đoạn muối được tạo ra bởi axit quang hoạt, ví dụ, axit tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được phân tách bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Được lý học và tính hữu ích

Các hợp chất có công thức I, II, III, IV và V ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, bộc lộ các tính chất có giá trị về mặt dược lý, ví dụ, các tính chất về điều biến FXR, ví dụ, như được chỉ ra trong các thử nghiệm kiểm tra in vitro và/hoặc in vivo như được đề xuất trong các phần tiếp theo, và do đó, được đề cử cho việc sử dụng trong liệu pháp để điều trị rối loạn mà có thể được điều trị bằng cách điều biến FXR, chẳng hạn như các rối loạn được mô tả ở đây.

Với sự phát triển của phối tử FRX tổng hợp nhân tạo đầu tiên, GW4064, làm hợp chất công cụ (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6) 513-22), và sự phát triển của phối tử axit mật bán tổng hợp nhân tạo 6-anpha-etyl-CDCA, các tác động siêu kích thích FXR bằng các chất chủ vận tiềm năng có thể được phân tích. Ngoài các tác động có lợi cho mật, các tác động bảo vệ gan cũng có thể được chứng minh (Pellicciari et al., J. Med. Chem. 2002, 45(17), 3569-3572; Liu et al., J. Clin. Invest. 2003, 112(11), 1678-1687). Tác động bảo vệ gan này còn được thu hẹp các khả năng đến tác động kháng xơ gan do sự ức chế của các chất ức chế mô của proteinaza chứa kim loại hoạt động ở chất nền, TIMP-1 và 2, cảm ứng phân hủy collagen trung hòa proteinaza chứa kim loại hoạt động ở chất nền 2 (MMP-2) ở các tế bào hình sao ở gan và sự giảm sau đó của mARN anpha-collagen và mARN chuyển dạng yếu tố tăng trưởng beta (TGF-beta) mà đều là các yếu tố tiền xơ gan bởi chất chủ vận FXR (Fiorucci et al., Gastroenterology 2004, 127(5), 1497-1512; Fiorucci et al., Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314(2), 584-595).

Hoạt tính kháng xơ gan của FXR ít nhất phần nào do sự cảm ứng PPAR γ , thụ thể thuộc nhân tế bào khác, với cái mà hoạt tính kháng xơ gan được kết hợp (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(1), 58-68; Galli et al., Gastroenterology 2002, 122(7), 1924-1940; Pineda Torra et al., Mol. Endocrinol. 2003, 17(2), 259-272). Ngoài ra, hoạt tính kháng ứ mật được chứng minh qua các mô hình động vật được nối ống mật cũng như các mô hình động vật mắc bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen (Fiorucci et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 313(2), 604-612).

Các nghiên cứu di truyền chứng minh rằng ở các dạng di truyền của bệnh ứ mật (bệnh ứ mật trong gan di truyền tiến triển = PFIC, Typ I - IV), việc tự định vị nhân tế bào của FXR bị giảm có thể là một hậu quả của đột biến ở gen FIC1 (trong PFIC Typ I, còn được gọi là bệnh Byler) (Chen et al., Gastroenterology. 2004, 126(3), 756-64; Alvarez et al., Hum. Mol. Genet. 2004; 13(20), 2451-60) hoặc nồng độ của gen đích FXR mã hóa việc bơm xuất MDR-3 phospholipit giảm (trong PFIC Typ III). Gộp chung lại, ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh các hợp chất gắn kết FXR thể hiện tính hữu ích lâm sàng đáng kể trong phác đồ điều trị các tình trạng ứ mật mạn tính chẳng hạn như bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC) hoặc bệnh viêm đường mật gây xơ gan nguyên phát (PSC) (tổng quan trong: Rizzo et al., Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005, 5(3), 289-303; Zollner, Mol. Pharm. 2006, 3(3), 231-51, Cai et al., Expert Opin. Ther. Targets 2006, 10(3), 409-421).

Hơn nữa, FXR dường như có liên quan đến quá trình điều hòa nhiều quá trình sinh lý khác nhau mà liên quan đến căn nguyên của bệnh và để điều trị đa dạng các bệnh như sỏi túi mật cholesterol, các rối loạn về chuyển hóa chẳng hạn như bệnh tiểu đường typ II, rối loạn lipid máu hoặc bệnh béo phì, bệnh viêm mạn tính chẳng hạn như bệnh viêm ruột hoặc các dạng ứ mật trong gan mạn tính và nhiều bệnh khác (Claudel et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2005, 25(10), 2020-2030; Westin et al., Mini Rev. Med. Chem. 2005, 5(8), 719-727).

FXR cũng đã được chứng minh là chất điều hòa chính của triglyxerit huyết thanh (Maloney et al., J. Med. Chem. 2000, 43(16), 2971-2974; Willson et al., Med. Res. Rev. 2001, 21(6), 513-22). Các báo cáo gần đây chỉ ra rằng việc hoạt hóa FXR bằng các chất chủ vận tổng hợp dẫn đến việc giảm đáng kể triglyxerit huyết thanh, chủ yếu là ở dạng giảm VLDL, nhưng cũng giảm cholesterol huyết thanh tổng số (Figge et al., J. Biol. Chem. 2004, 279(4), 2790-2799; Bilz et al., Am. J. Physiol. Endocrinol.

Metab. 2006, 290(4), E716-22). Tuy nhiên, việc làm giảm triglyxerit huyết thanh không là một tác động độc lập. Việc điều trị chuột db/db hoặc ob/ob bằng chất chủ vận FXR tổng hợp GW4064 đã dẫn đến sự giảm đáng kể và tổng hợp của triglyxerit huyết thanh, cholesterol tổng số, axit béo tự do, và các thể keton chẳng hạn như 3-OH butyrat. Hơn nữa, việc hoạt hóa FXR bắt đầu liên quan đến con đường truyền tín hiệu insulin nội bào trong các tế bào gan, gây ra việc sản sinh glucoza từ quá trình tạo đường ở gan giảm nhưng đồng thời lại tăng glycogen trong gan. Tính nhạy insulin cũng như khả năng dung nạp glucoza chịu tác động quan trọng tích cực từ việc điều trị FXR (Stayrook et al., Endocrinology 2005, 146(3), 984-91 ; Zhang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103(4), 1006-1011 ; Cariou et al., J. Biol. Chem. 2006, 281, 11039- 11049; Ma et al., J. Clin. Invest. 2006, 116(4), 1102-1109; Duran-Sandoval et al., Biochimie 2005, 87(1), 93-98).

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích để điều trị các bệnh đường ruột, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hội chứng hấp thu kém axit mật (bao gồm bệnh tiêu chảy do axit mật nguyên phát và tiêu chảy do axit mật thứ phát), bệnh dạ dày trào ngược dịch mật và bệnh viêm ruột (IBD). Hội chứng hấp thu kém axit mật, mà dẫn đến bài tiết dư thừa axit mật trong phân và chứng tiêu chảy ở bệnh nhân, được đặc điểm hóa bởi một chu kỳ trong đó việc điều hòa trở lại quá trình tổng hợp axit mật bị gián đoạn, dẫn đến sự sản xuất axit mật bổ sung. Việc điều hòa trở lại quá trình tổng hợp axit mật thuộc sự kiểm soát của con đường nội tiết, trong đó sự hoạt hóa thụ thể axit mật của nhân tế bào FXR cảm ứng sự biểu hiện trong ruột của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 15 (FGF15) ở chuột hoặc FGF19 ở người. Trong gan, FGF15 hoặc FGF19 hoạt động cùng với sự biểu hiện do FXR của dị đime nhỏ đi kèm với ức chế tổng hợp axit mật (Jung et al., Journal of Lipid Research 48: 2693-2700 (2007) Walters JR, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 11(7):426-34 (2014)).

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế hữu ích để biến đổi một cách có lợi tập hợp các đặc điểm về mỡ máu, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, làm giảm nồng độ cholesterol LDL, làm giảm nồng độ cholesterol VLDL, làm tăng nồng độ cholesterol HDL, và/hoặc làm giảm nồng độ triglyxerit. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị các tình trạng do FXR chẳng hạn như rối loạn lipid máu và bệnh trung

gian bởi rối loạn lipid máu bao gồm việc cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn lipid và lipoprotein chẳng hạn như tăng cholesterol máu, tăng triglycerit máu, và xơ vữa động mạch như một tình trạng đã biểu hiện lâm sàng mà có thể được làm giảm nhẹ bởi tác động có lợi của FXR lên việc tăng cholesterol HDL, làm giảm triglycerit huyết thanh tăng sự chuyển hóa cholesterol ở gan thành axit mật và sự thanh thải và chuyển hóa về mặt chuyển hóa VLDL được gia tăng và các lipoprotein khác trong gan.

Theo phương án khác, hợp chất và dược phẩm đã nêu được sử dụng để bào chế thuốc trong đó việc làm giảm lipid, các tác động kháng xơ gan và kháng ứ mật được kết hợp của thuốc được nhắm đích FXR có thể được khai thác để điều trị chứng nhiễm mỡ ở gan và các hội chứng đi kèm chẳng hạn như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), hoặc để điều trị các tác động do xơ gan hoặc ứ mật mà đi kèm với chứng xơ chai gan do rượu, hoặc với các dạng viêm gan do virus. FXR dường như cũng liên quan đến việc kiểm soát phòng vệ kháng vi khuẩn trong ruột (Inagaki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006, 103(10), 3920- 3905), và có thể có tác động có lợi trong liệu pháp điều trị bệnh viêm ruột (IBD), cụ thể là các dạng bệnh viêm ruột trong đó phần trên của ruột (ruột non) bị ảnh hưởng (ví dụ, bệnh Crohn ruột non) bởi vì điều này dường như là vị trí hoạt động của việc kiểm soát sự phát triển vi khuẩn của FXR. Trong IBD, việc khử tính nhạy của đáp ứng miễn dịch thích ứng bằng cách nào đó bị suy giảm trong hệ thống miễn dịch đường ruột. Sự phát triển quá mức của vi khuẩn sau đó có thể là yếu tố kích hoạt gây bệnh theo hướng thiết lập một đáp ứng gây viêm mạn tính. Do đó, việc làm giảm sự phát triển của vi khuẩn bằng các cơ chế do FXR có thể là cơ chế chính để ngăn ngừa các giai đoạn viêm cấp tính. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm chứa hợp chất đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh liên quan đến chứng viêm ruột chẳng hạn như bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng. Việc khôi phục chức năng rào cản của ruột và giảm tải lượng vi khuẩn không hội sinh do FXR được tin là giúp ích trong việc làm giảm sự tiếp xúc của các kháng nguyên của vi khuẩn với hệ miễn dịch đường ruột và do đó có thể giảm các đáp ứng gây viêm.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất hoặc dược phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh béo phì và các rối loạn kèm theo chẳng hạn như hội chứng chuyển hóa (các tình trạng kết hợp rối loạn lipid máu, bệnh tiểu đường và chỉ số trọng lượng cơ thể cao bất thường), mà có thể được khắc phục bằng cách làm giảm triglycerit huyết thanh, glucoza trong máu do FXR và độ nhạy insulin tăng và giảm cân do FXR. Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng hữu ích trong việc bào chế thuốc để sử dụng trong điều trị các biến chứng lâm sàng của bệnh tiểu đường typ I và typ II chẳng hạn như bệnh thận do tiểu đường, bệnh võng mạc do tiểu đường, và bệnh tắc động mạch ngoại vi (PAOD).

Ngoài ra, các tình trạng và bệnh mà do thoái hóa xơ hóa và nhiễm mỡ mạn tính của các cơ quan cơ thể do sự tích tụ lipid và cụ thể là triglycerit đã diễn ra và sự hoạt hóa tiếp sau đó con đường tiền xơ hóa cũng có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế. Các tình trạng và bệnh này bao gồm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) và các tình trạng ứ mật mạn tính ở gan, xơ cứng cầu thận và bệnh thận do tiểu đường ở thận, thoái hóa võng mạc và bệnh võng mạc do tiểu đường và các bệnh thoái hóa thần kinh chẳng hạn như bệnh Alzheimer ở não hoặc bệnh lý về thần kinh do tiểu đường ở hệ thần kinh ngoại vi.

Các ví dụ về bệnh do FXR khác bao gồm tổn thương ống dẫn mật do thuốc, tắc nghẽn ống mật, sỏi túi mật, sỏi mật, chứng xơ gan, chai xơ gan, chai xơ gan do rượu, rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường, bệnh thận do tiểu đường, bệnh viêm loét, bệnh vàng da sơ sinh, phòng bệnh vàng da nhân não, bệnh tắc tĩnh mạch, chứng cao huyết áp tĩnh mạch cửa, hội chứng chuyển hóa, tăng cholesterol máu, phát triển quá mức vi khuẩn đường ruột, rối loạn chức năng cương dương, và các tình trạng do FXR khác dẫn đến tình trạng ứ mật bên ngoài gan.

Sử dụng và dược phẩm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm có thể được bào chế cho các đường sử dụng cụ thể chẳng hạn như cho dùng qua đường miệng, cho dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, và cho dùng qua đường ruột, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm mà không giới hạn viên nang, viên nén, viên nén tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dung

dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể được xử lý bằng các quy trình được thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng, chất làm trơn thông thường, hoặc chất đệm, cũng như chất trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất thẩm ướt, chất tạo nhũ và chất đệm, v.v.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng. Đặc trưng là, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa thành phần hoạt tính cùng với:

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi và/hoặc polyetylglycol của nó; ngoài ra còn với viên nén
- c) tá dược dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp gây sủi bọt; và/hoặc
- e) chất hấp phụ, chất tạo màu, hương liệu và chất tạo ngọt.

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

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa nước hoặc huyền phù chứa dầu, dạng bột hoặc dạng hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cốm ngọt. Các chế phẩm dự định dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản thu được dạng dược phẩm đẹp mắt và dễ uống. Viên nén có thể chứa hoạt chất theo sáng chế trộn lẫn với tá dược được dụng không độc thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các tá dược pha loãng trợ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc gôm acacia; và chất pha loãng trợ, ví dụ,

magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén dài này không được phủ hoặc được phủ bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa và do đó, cung cấp sự hoạt động được duy trì trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được hiện diện ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất hòa tan rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm có thể tiêm nhất định là dung dịch hoặc huyền phù chứa nước đẳng trương, và dạng thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù chứa mỡ. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, như là chất bảo quản, chất làm bền, chất thấm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, các chất điều khiển dung dịch, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể còn chứa các chất có giá trị dùng trong điều trị. Các chế phẩm đã nêu được điều chế theo các phương pháp tương ứng là trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, và chứa khoảng 0,1%-75%, hoặc chứa khoảng 1%-50%, hoạt chất theo sáng chế.

Chế phẩm thích hợp sử dụng qua da bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để vận chuyển qua da chứa các dung môi được dùng hấp thụ được để hỗ trợ sự đi qua da của vật chủ. Ví dụ, các thiết bị dùng qua da ở dạng băng dán gồm phần chứa phía sau, phần chứa đựng hợp chất theo sáng chế tùy ý với chất mang, tùy ý với hàng rào kiểm soát để vận chuyển hợp chất theo sáng chế qua da của vật chủ ở tốc độ đã được xác định trước và được kiểm soát qua khoảng thời gian được kéo dài, và là phương tiện để bảo đảm thiết bị này gắn với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ, ví dụ, với da và mắt, bao gồm các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel chứa nước hoặc chế phẩm dạng xịt được, ví dụ, vận chuyển bằng sol khí hoặc vận chuyển tương tự. Các hệ thống vận chuyển tại chỗ này cụ thể là thích hợp để sử dụng ngoài da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, tác dụng phòng bệnh trong kem, dạng dung dịch chứa nước, dạng xịt chống nắng và các chế phẩm tương tự. Vì thế, các chế phẩm này cụ thể là thích hợp để

dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất làm bền, chất tăng cường tính trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như sử dụng ở đây, sử dụng tại chỗ cũng có thể bao gồm sử dụng bằng cách hít hoặc sử dụng trong mũi. Chế phẩm này có thể được vận chuyển thuận lợi ở dạng bột khô (có thể là dạng riêng lẻ, dạng hỗn hợp, ví dụ, trộn khô với lactoza, hoặc chế phẩm dạng hạt thành phần được trộn, ví dụ, với phospholipit) từ chế phẩm hít dạng bột khô hoặc từ chế phẩm xịt sol khí từ bình chứa, bơm, bình xịt, bình phun hoặc ống phun điều áp, bao gồm hoặc không bao gồm việc sử dụng bộ phận đẩy thích hợp.

Các dạng liều để cho dùng qua da hoặc tại chỗ của hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng bột, dạng phun mù, thuốc mỡ, bột nhão, kem, dung dịch cho da (lotion), gel, dung dịch, miếng dán và dạng hít. Hợp chất có hoạt tính này có thể được trộn trong các điều kiện được khử trùng với chất mang được dụng, và với chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy bất kỳ mà có thể là được mong muốn.

Thuốc mỡ, bột nhão, kem và gel, ngoài hợp chất có hoạt tính theo sáng chế, có thể chứa tá dược, chẳng hạn như chất béo, dầu, sáp, parafin, tinh bột, gôm tragacanth, các dẫn xuất của xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silic, bột talc và kẽm oxit từ động vật hoặc thực vật, hoặc hỗn hợp của chúng.

Dạng bột và dạng phun mù có thể chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, tá dược chẳng hạn như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Dạng phun mù có thể chứa thêm các chất đẩy thích hợp, chẳng hạn như cloflohydrocacbon và hydrocacbon không được thể dễ bay hơi, chẳng hạn như butan và propan.

Dạng miếng dán qua da còn có lợi thế bổ sung là cung cấp việc truyền có kiểm soát hợp chất theo sáng chế vào cơ thể. Các dạng liều dùng này có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc phân tán hợp chất này trong môi trường thích hợp. Chất tăng cường hấp thu cũng có thể được sử dụng để tăng dòng hợp chất qua da. Tốc độ của dòng này có thể được kiểm soát bằng cách cung cấp màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán hoạt chất trong gel hoặc chất nền polyme.

Các chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ mắt, chất bột, dung dịch và tương tự, cũng được dự tính là nằm trong phạm vi sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng khan và dạng phân liều chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân hủy các hợp chất nhất định. Dược phẩm dạng khan và dạng phân liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách dùng các thành phần khan hoặc có lượng ẩm ít và trong điều kiện hơi ẩm ít hoặc độ ẩm ít. Dược phẩm dạng khan có thể được điều chế và cất giữ sao cho tính khan ban đầu của nó được giữ nguyên. Do vậy, chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng cách dùng các vật liệu đã biết để ngăn ngừa sự tiếp xúc với nước sao cho chế phẩm này được bao gồm trong các chế phẩm kit thích hợp. Các ví dụ về quy trình bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lá kim loại hàn kín, các loại nhựa, dụng cụ chứa liều đơn vị (ví dụ, dạng ống), túi đóng gói dạng vi rỗng, và túi đóng gói dạng.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm và dạng phân liều chứa một hoặc nhiều chất để giảm tốc độ phân hủy của hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất. Các chất này như được đề cập ở đây là "chất làm ổn định" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất chống oxi hóa như là axit ascorbic, chất đệm duy trì độ pH, hoặc chất đệm duy trì độ muối, v.v.

Dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 1-1000mg thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt tính. Liều dùng có hiệu quả điều trị bệnh này của một hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm của nó, phụ thuộc vào phân loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và các tình trạng cá nhân, bệnh hoặc rối loạn này hoặc tính nghiêm trọng của nó được điều trị. Bác sĩ điều trị, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết thông thường có thể nhanh chóng xác định lượng có hiệu quả của các thành phần hoạt tính cần để phòng, điều trị hoặc ức chế diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn.

Các đặc tính liều được viện dẫn trên đây có thể được kiểm nghiệm bằng các thử nghiệm in vitro và in vivo sử dụng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột, chuột nhắt, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô được phân lập, các thành phẩm của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng in vitro ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch chứa nước, và in vivo có thể qua đường tiêu hóa, ngoài đường tiêu hóa, ưu thế là trong tĩnh mạch, ví dụ, chẳng hạn như huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Liều in vitro có thể nằm

trong khoảng 10^{-3} nồng độ mol đến 10^{-9} nồng độ mol. Lượng có hiệu quả điều trị in vivo phụ thuộc vào đường dùng có thể nằm trong khoảng, khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc khoảng 1-100mg/kg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất điều trị khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng tách riêng, bằng đường dùng giống hoặc khác nhau, hoặc hợp lại trong cùng một dược phẩm như là các chất thuốc khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, và ít nhất một chất điều trị khác làm chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, tách riêng hoặc lần lượt trong liệu pháp điều trị. Theo một phương án, liệu pháp điều trị này là việc điều trị bệnh hoặc rối loạn do FXR. Các sản phẩm được đề xuất làm một chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, và chất điều trị khác hợp lại trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V và chất điều trị khác ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, và chất điều trị khác. Sáng chế dự tính đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V kết hợp với axit mật không gây độc có trong tự nhiên, chẳng hạn như axit ursodeoxycholic, như một sự hỗ trợ trong việc ngăn ngừa thiếu hụt vitamin tan trong chất béo có thể xảy ra thứ cấp với việc điều trị bằng chất chủ vận FXR. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng đồng thời axit mật không gây độc có trong tự nhiên, dưới dạng các thực thể tách riêng hoặc dưới dạng chế phẩm đơn nhất chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V, và axit mật có trong tự nhiên.

Tùy ý, dược phẩm có thể chứa tá dược được dụng, được mô tả trên đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V. Theo một phương án, bộ kit bao gồm các phương tiện để duy trì cách riêng biệt các dược phẩm đã nêu, chẳng hạn như bình chứa, bình định mức, hoặc túi phoi kim loại định mức. Ví dụ về bộ kit này túi vỉ rỗng, đặc trưng được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để cho dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để cho dùng các chế phẩm tách riêng ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ chế phẩm tách riêng với chế phẩm khác. Để hỗ trợ thực hành, bộ kit theo sáng chế đặc trưng là chứa hướng dẫn sử dụng.

Theo các liệu pháp điều trị kết hợp của sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế từ cùng hoặc từ các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác có thể cùng được mang trong một liệu pháp điều trị kết hợp: (i) trước khi giới thiệu sản phẩm kết hợp này với bác sĩ điều trị (ví dụ, trong trường hợp bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác); (ii) do bác sĩ điều trị (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ điều trị) ngay trước khi cho dùng; (iii) do bệnh nhân, ví dụ, trong việc dùng tuân tự hợp chất theo sáng chế và chất điều trị bệnh khác.

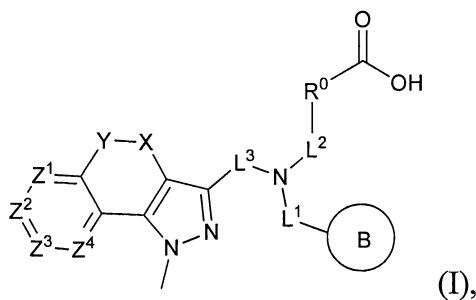
Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V để sử dụng trong điều trị tình trạng hoặc bệnh do FXR, trong đó thuốc được bào chế để cho dùng, hoặc cho dùng với, chất điều trị khác. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V để dùng trong phương pháp điều trị tình trạng hoặc bệnh do FXR, trong đó hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V được điều chế để cho dùng, hoặc cho dùng với, chất điều trị khác. Sáng chế còn đề xuất chất điều trị khác để dùng trong phương pháp điều trị tình trạng hoặc bệnh do FXR, trong đó chất điều trị khác được điều chế để cho dùng, hoặc cho dùng với, hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V để sử dụng trong điều trị tình trạng hoặc bệnh do FXR, trong đó bệnh nhân này trước đó, (ví dụ, trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng chất điều trị bệnh khác. Theo cách khác, sáng chế đề xuất chất điều trị bệnh khác để sử dụng trong điều trị tình trạng hoặc bệnh do FXR, trong đó bệnh nhân này trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) được điều trị bằng hợp chất có công thức I, II, III, IV hoặc V.

Các phương án bổ sung

Sáng chế còn bao gồm các phương án bổ sung được mô tả ở đây.

Phương án 1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó,



trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl; trong đó

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; vòng A này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ;

X là (CR^4R^5) ;

Y là O, (CR^4R^5) , hoặc $*O(CR^4R^5)$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là CR^3 hoặc N;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$, trong đó “*¹” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-SO_2-$, hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)$; trong đó “*²” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

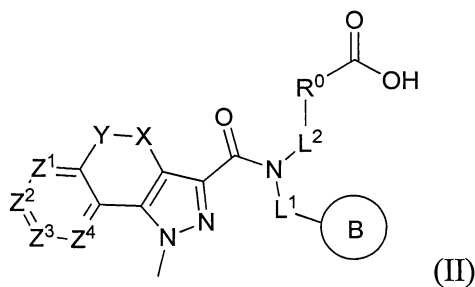
L^3 là $-C(O)-$;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R, R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1, hoặc muối, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất này được đại diện bởi công thức (II),



trong đó

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl; trong đó

vòng A được chọn từ phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và C_{3-7} xycloalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập là R^2 ; trong đó L^3 và R^0 có thể được gắn với các nguyên tử vòng giống nhau hoặc khác nhau của vòng A; và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 2 C_{1-6} alkyl;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1H-indolyl, và C_{3-7} xycloalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là (CR^4R^5) ;

Y là O, (CR^4R^5) hoặc $*O(CR^4R^5)$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là CR^3 hoặc N;

L^1 là $-(CR^4R^5)_{1-2}-$,

L^2 là $*2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*2-(CR^4R^5)_2-O-$, hoặc $*2-(CR^4R^5)_2-NR-$;

trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N; và

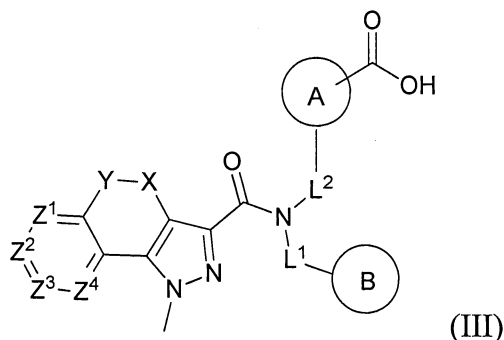
mỗi R^2 độc lập là halo, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^0 được chọn từ $*^3-CH_2C(CH_3)_2-$, $*^3-CH_2CH(CH_3)-$, và $*^3$ -xyclopropan-1,1-diyl-, trong đó “*3” biểu thị điểm gắn của R^0 với L^2 .

Phương án 4. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất này được đại diện bởi công thức (III):



trong đó

vòng A là phenyl hoặc pyridyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và xyclopentyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

L^1 là $-(CR^4R^5)-$;

L^2 được chọn từ $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

X là CH_2 ;

Y được chọn từ O, CH_2 , $C(CH_3)_2$, và $^{*}O-CH_2$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 là CR^3 hoặc N;

Z^2 là CR^3 ;

Z^3 là CR^3 ;

Z^4 là CR^3 hoặc N; và

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, metyl, và triflometyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc metyl.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4, hoặc muối được dụng, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó Y là O.

Phương án 6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 5, hoặc muối được dụng, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó L^1 là $-CH_2-$.

Phương án 7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 6, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó L^2 được chọn từ $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N.

Phương án 8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 6, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó L^2 là $^{*2}-(CH_2)-$.

Phương án 9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 8, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó mỗi R^2 độc lập là flo hoặc metyl.

Phương án 10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 9, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, flo, cloro, và metyl.

Phương án 11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 9, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó
 Z^1 được chọn từ CH, CF, CCH_3 , và N;
 Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ;
 Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ; và
 Z^4 là CH hoặc N.

Phương án 12. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11 và chất mang được dụng.

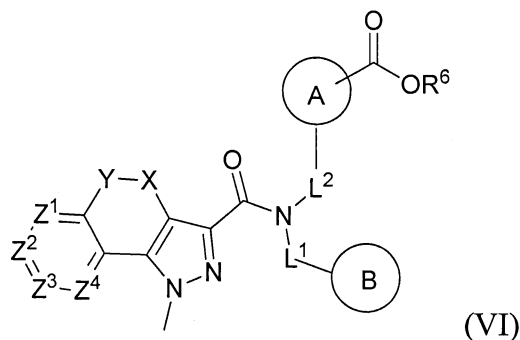
Phương án 13. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11, và chất điều trị bệnh thứ hai hữu ích trong việc điều trị chứng ứ mật, bệnh ứ mật trong gan, bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen, bệnh ứ mật do dùng thuốc, bệnh ứ mật khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh viêm đường mật gây xơ gan nguyên phát (PSC), bệnh ứ mật trong gan tiến triển do di truyền (PFIC), bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), tổn thương ống dẫn mật do thuốc, sỏi túi mật, chai xơ gan, chai xơ gan do rượu, bệnh xơ hóa nang, tắc nghẽn ống mật, sỏi mật, chứng xơ gan, rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường, bệnh thận do tiểu đường, bệnh viêm

loét, bệnh vàng da sơ sinh, phòng bệnh vàng da nhân não, bệnh tắc tĩnh mạch, chứng cao huyết áp tĩnh mạch cửa, hội chứng chuyển hóa, tăng cholesterol máu, phát triển quá mức vi khuẩn đường ruột, hoặc rối loạn chức năng cương dương.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11 để sử dụng trong phương pháp điều trị tình trạng do thụ thể farnesoit X (FXR) ở đối tượng mắc tình trạng này, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11, hoặc được phẩm của nó, và tùy ý kết hợp với chất điều trị bệnh thứ hai.

Phương án 15. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 11 để dùng trong việc điều trị tình trạng do FXR.

Phương án 16. Hợp chất có công thức (VI)



trong đó:

vòng A là phenyl hoặc pyridyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và xyclopentyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

L^1 là $-(CR^4R^5)-$;

L^2 được chọn từ $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

X là CH_2 ;

Y được chọn từ O, CH_2 , $C(CH_3)_2$, và $^{*}O-CH_2$, trong đó “ * ” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 là CR^3 hoặc N;

Z^2 là CR^3 ;

Z^3 là CR^3 ;

Z^4 là CR^3 hoặc N;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, methyl, và triflometyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc methyl; và

R^6 là C_{1-6} alkyl.

Phương án 17. Hợp chất theo phương án phương án 16, trong đó Y là O.

Phương án 18. Hợp chất theo phương án phương án 16, trong đó L^1 là $-CH_2-$.

Phương án 19. Hợp chất theo phương án phương án 16, trong đó L^2 được chọn từ $^{*2}-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N; và cụ thể hơn là, trong đó L^2 là $-CH_2-$.

Phương án 20. Hợp chất theo phương án phương án 16, trong đó mỗi R^2 độc lập là flo hoặc methyl.

Phương án 21. Hợp chất theo phương án phương án 16, trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, flo, cloro, và methyl.

Phương án 22. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic, bao gồm bước cho axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic phản ứng với 2-amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol trong dung môi chẳng hạn như dung môi metanol:diclometan (tỷ lệ 1:1 theo thể tích).

Phương án 23. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic được tạo ra theo phương án 22; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng $125^\circ C$ khi được xác định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 24. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-methyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic trong dung môi chẳng hạn như metanol phản ứng với L-arginin chứa nước; và (ii) tùy ý, tinh

thể hóa tiếp chất rắn thu được từ (i) trong dung môi chẳng hạn như dung môi axetonitril: metanol (2:1 theo thể tích).

Phương án 25. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic được tạo ra theo phương án 24; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 206°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 26. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic trong dung môi chẳng hạn như metanol phản ứng với L-lysin chứa nước; và (ii) tùy ý, tinh thể hóa tiếp chất rắn thu được trong (i) trong dung môi chẳng hạn như axetonitril.

Phương án 27. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoic được tạo ra theo phương án 26.

Phương án 28. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic, bao gồm bước cho axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic phản ứng với 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol trong dung môi chẳng hạn như metanol.

Phương án 29. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic được tạo ra theo phương án 28; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 160°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 30. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic trong dung môi chẳng hạn như metanol phản ứng với

L-arginin chứa nước; và (ii) tùy ý, tinh thể hóa tiếp chất rắn thu được từ (i) trong dung môi chẳng hạn như axetonitril.

Phương án 31. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic được tạo ra theo phương án 30; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 161°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 32. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic, bao gồm bước cho axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic trong dung môi chẳng hạn như metanol phản ứng với L-arginin chứa nước.

Phương án 33. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic được tạo ra theo phương án 32; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 206°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 34. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic trong dung môi chẳng hạn như metanol phản ứng với natri hydroxit chứa nước; và (ii) tùy ý, tinh thể hóa tiếp chất rắn thu được trong (i) trong dung môi chẳng hạn như axetonitril.

Phương án 35. Dạng tinh thể của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic được tạo ra theo phương án 34; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 161°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 36. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic, bao gồm bước cho axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-

carboxamido)methyl)benzoic phản ứng với 2-amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol trong dung môi chẳng hạn như metanol.

Phương án 37. Dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic được tạo ra theo phương án 36; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể đã nêu có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 195,6°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Phương án 38. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic trong dung môi chẳng hạn như axeton phản ứng với meglumin chứa nước; và (ii) tùy ý, ngoài ra bao gồm bước gia nhiệt chất rắn thu được trong (i) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60-90°C (ví dụ, khoảng 80°C).

Phương án 39. Dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic được tạo ra theo phương án 38, bước (i) có điểm nhiệt độ loại nước ở khoảng 71°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai; hoặc thu được khi gia nhiệt tiếp trong bước (ii) có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 167,5°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

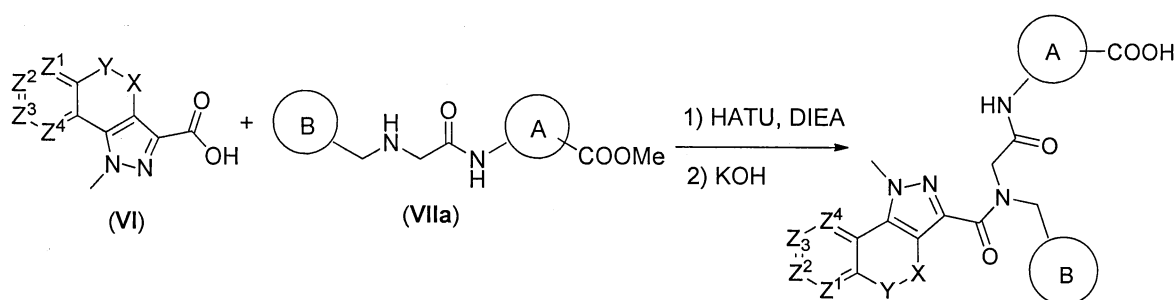
Phương án 40. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic, bao gồm bước: (i) cho axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic phản ứng với meglumin trong dung môi chẳng hạn như metanol; và (ii) ngoài ra bao gồm bước gia nhiệt các chất phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60-90°C.

Phương án 41. Dạng tinh thể của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)methyl)benzoic được tạo ra theo phương án 40; và cụ thể hơn là, trong đó dạng tinh thể này có nhiệt độ nóng chảy là khoảng 180,6°C khi được các định bởi thiết bị đo nhiệt quét vi sai.

Quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế

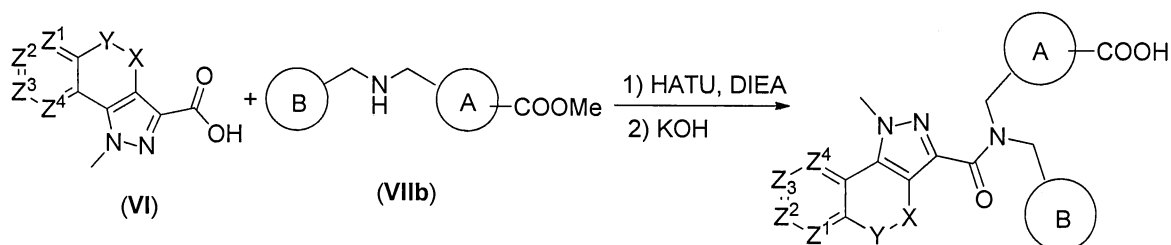
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các con đường được mô tả trong các sơ đồ sau hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ phi có đề cập khác ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh.

Hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là methyl, L^2 là $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, L^3 là C(O) và R^0 là vòng A có thể được điều chế theo sơ đồ 1:



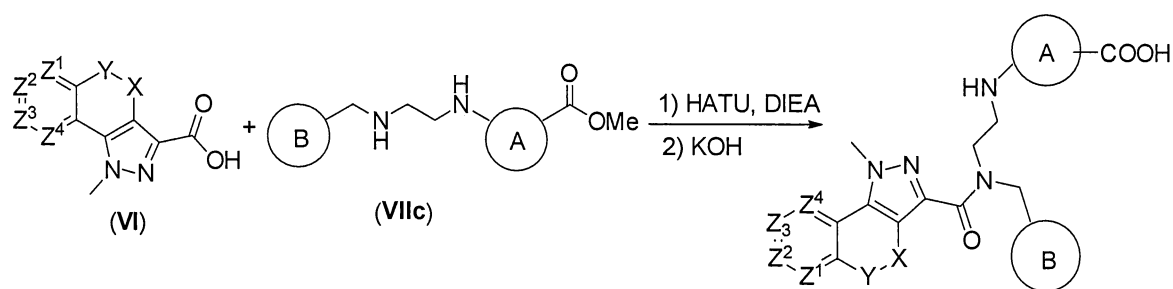
Sơ đồ 1

Hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là methyl, L^2 là $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, L^3 là C(O) và R^0 là vòng A có thể được điều chế theo sơ đồ 2:



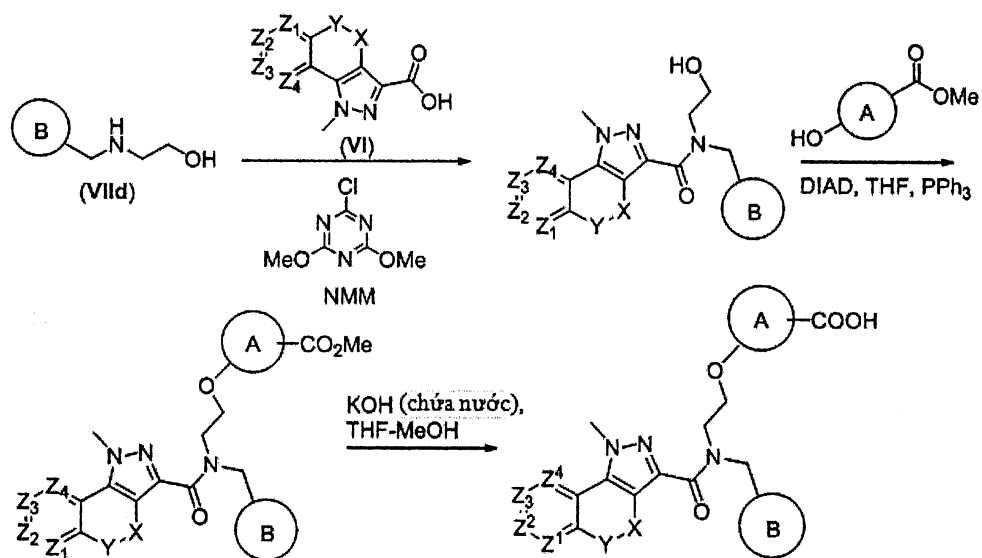
Sơ đồ 2

Hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là methyl, L^2 là $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH-}$, L^3 là C(O) và R^0 là vòng A có thể được điều chế theo sơ đồ 3:



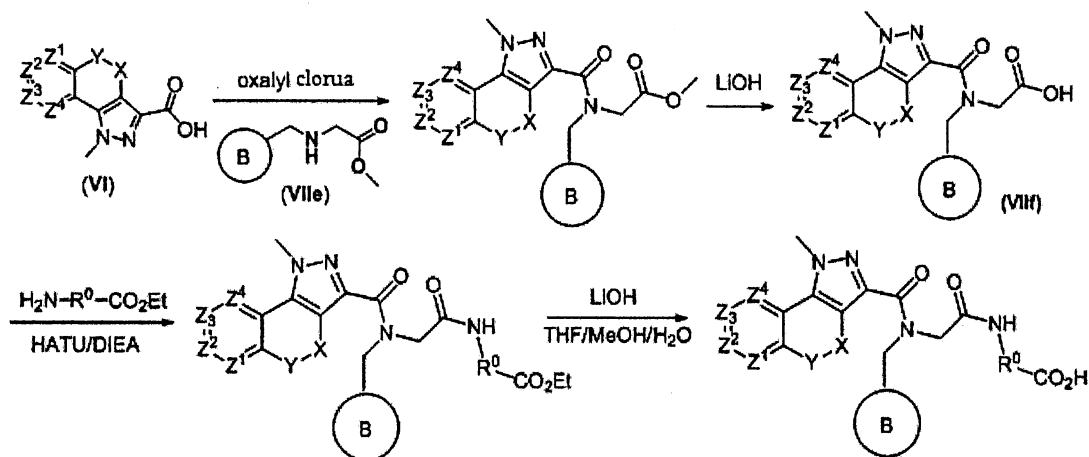
Sơ đồ 3

Hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là methyl, L^2 là $^{*2}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{O-}$, L^3 là C(O) và R^0 là vòng A có thể được điều chế theo sơ đồ 4:



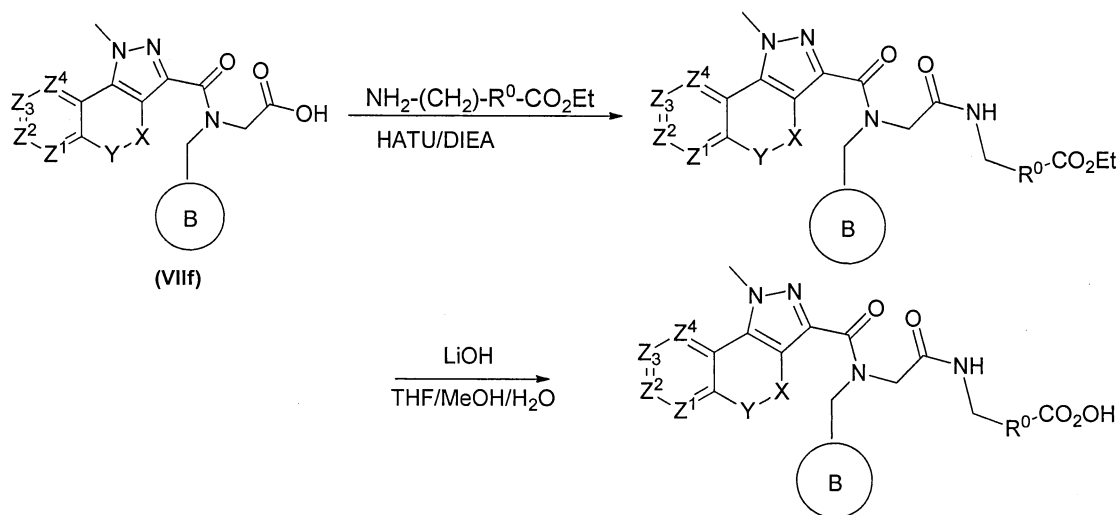
Sơ đồ 4

Hợp chất có công thức (I) trong đó L^1 là methyl, L^2 là $^{*2}\text{-CH}_2\text{C(O)NH-}$, L^3 là C(O) và R^0 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ có thể được điều chế theo sơ đồ 5:



Sơ đồ 5

Hợp chất có công thức (I) trong đó L¹ là methyl, L² là *²-(CH₂)-C(O)NH(CH₂), L³ là C(O) và R⁰ là vòng A có thể được điều chế theo sơ đồ 6:

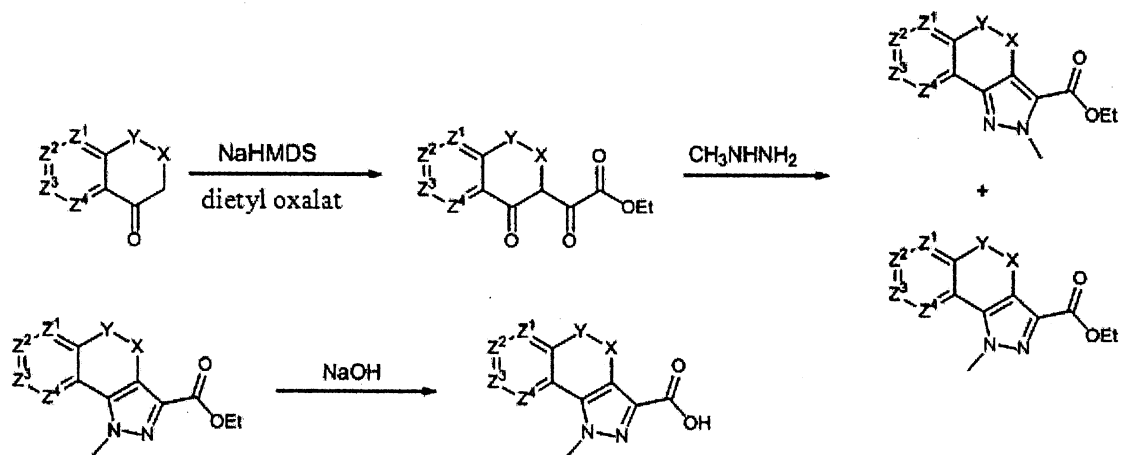


Sơ đồ 6

Trong mỗi sơ đồ 1-6 nêu trên, X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, A và B như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Thường là, lõi ba vòng (VI) được ghép cặp với chuỗi bên amit (VIIa, VIIb, VIIc, VIId hoặc VIIe) cùng hoặc không cùng với việc sử dụng tác nhân ghép cặp amit thích hợp chẳng hạn như HATU; theo sau bởi quá trình thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức (I).

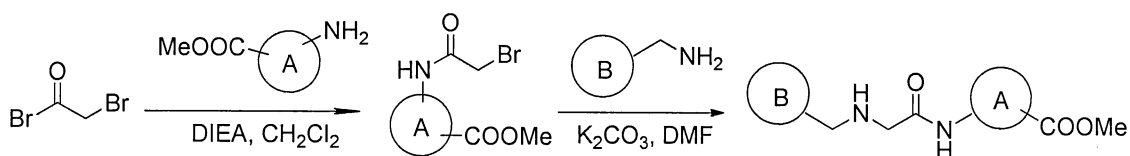
Trong mỗi sơ đồ 1 đến 5 nêu trên, lõi ba vòng (VI) có thể được điều chế theo sơ đồ 7 trong đó X, Y, Z¹, Z², Z³ và Z⁴ như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Các điều kiện đặc trưng được đưa ra làm ví dụ điển hình của

quá trình tổng hợp ethyl 2-(6-clo-4-oxochroman-3-yl)-2-oxoaxetat (I-1), ethyl 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxylat (I-3) và axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxylic (I-4), dưới đây.



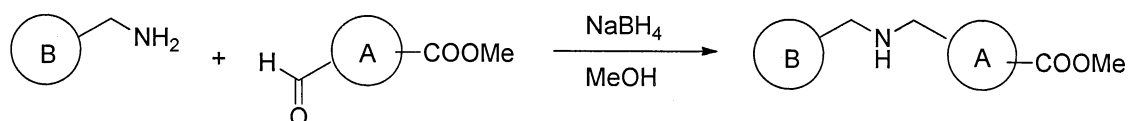
Sơ đồ 7

Trong sơ đồ 1 nêu trên, chuỗi bên amit (VIIa) có thể được điều chế theo sơ đồ 8, trong đó A và B như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Các điều kiện đặc trưng được đưa ra làm ví dụ điển hình của quá trình tổng hợp methyl 4-flo-3-(2-((3-flobenzyl)amino)axetamido)benzoat (I-16), dưới đây.



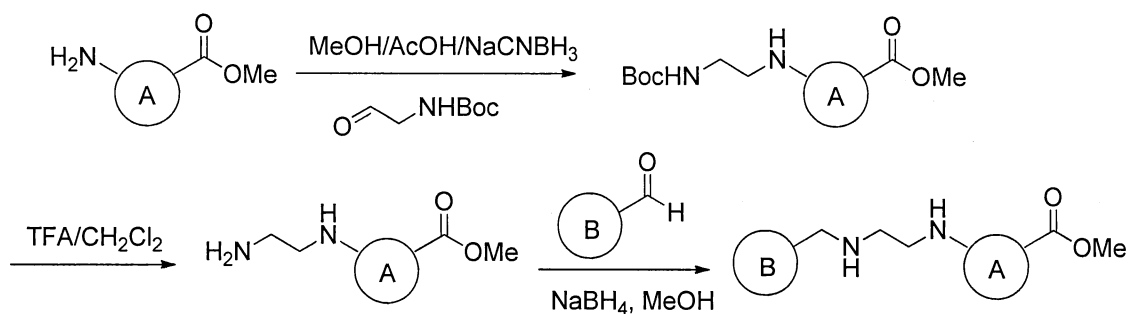
Sơ đồ 8

Trong sơ đồ 2 nêu trên, chuỗi bên amit (VIIb) có thể được điều chế theo sơ đồ 9, trong đó A và B như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Các điều kiện đặc trưng được đưa ra làm ví dụ điển hình của quá trình tổng hợp methyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat (I-23), dưới đây.



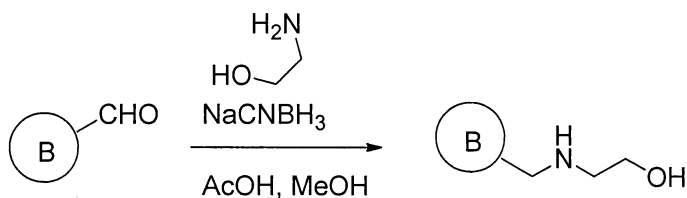
Sơ đồ 9

Trong sơ đồ 3 nêu trên, chuỗi bên amit (VIIc) có thể được điều chế theo sơ đồ 10, trong đó A và B như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Các điều kiện đặc trưng được đưa ra làm ví dụ điển hình của quá trình tổng hợp methyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4-flobenzoat (I-44), methyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-flobenzoat (I-45) và methyl 4-flo-3-((2-((3-flobenzyl)amino)ethyl)amino)benzoat (I-46), dưới đây.



Sơ đồ 10

Trong sơ đồ 4 nêu trên, chuỗi bên amit (VIIId) có thể được điều chế theo sơ đồ 11, trong đó B như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên. Các điều kiện đặc trưng được đưa ra làm ví dụ điển hình của quá trình tổng hợp 2-((2-flobenzyl)amino)ethanol (I-72), dưới đây.



Sơ đồ 11

Mỗi bước phản ứng có thể được tiến hành theo phương thức đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành khi có mặt chất pha loãng hoặc dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng cũng có thể được thực hiện, nếu cần thiết, khi có mặt axit hoặc bazơ, với việc gia nhiệt giảm hoặc gia nhiệt tăng, ví dụ, trong khoảng nhiệt độ từ xấp xỉ -30°C đến xấp xỉ 150°C. Các ví dụ cụ thể, phản ứng được tiến hành ở khoảng nhiệt độ xấp xỉ 0°C đến 100°C, và cụ thể hơn là, ở khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến xấp xỉ 80°C, trong mạch phản ứng kín hoặc mở và/hoặc trong môi trường khí trơ, ví dụ, nitơ.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng của quy trình này trong đó hợp chất có thể thu được là chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình này được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và các bước còn lại của quy trình được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu ban đầu được tạo ra trong các điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng ở dạng chất dẫn xuất, ví dụ, ở dạng được bảo vệ hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bởi quy trình theo sáng chế được tạo ra trong các điều kiện của quy trình và được xử lý thêm tại chỗ (in situ). Hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo các phương pháp nhìn chung là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất trung gian và sản phẩm cuối có thể được điều chế và/hoặc tinh sạch theo các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, sử dụng các phương pháp sắc ký đồ, phương pháp phân bố, (tái) kết tinh hóa, và tương tự.

Trong các phản ứng được mô tả, các nhóm chức phản ứng, ví dụ, các nhóm hydroxyl, amino, imino, thio hoặc carboxy, trong đó các nhóm này được mong muốn trong sản phẩm cuối, có thể được bảo vệ để tránh việc tham gia phản ứng không mong muốn của chúng. Một đặc tính của các nhóm bảo vệ đó là chúng có thể được loại bỏ dễ dàng (tức là không xuất hiện các phản ứng thứ cấp không mong muốn) ví dụ, bằng các quá trình dung môi phân, khử, quang phân ly hoặc theo cách khác là ở các điều kiện sinh lý (ví dụ, bằng quá trình phân cắt enzym). Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo tiêu chuẩn thực hành (xem trong, ví dụ, T.W. Greene và P. G. M. Wuts trong "Protective Groups in Organic Chemistry," 4th Ed., Wiley-Interscience, 2006, và các phiên bản sau này của nó).

Tất cả các bước của quy trình nêu trên được đề cập trước và sau đây có thể được tiến hành trong các điều kiện phản ứng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm các điều kiện được đề cập cụ thể, khi không có mặt hoặc, thông thường là, khi có mặt dung môi hoặc chất pha loãng, ví dụ, dung môi hoặc chất pha loãng trợ đối với các chất phản ứng được sử dụng và pha loãng chúng, khi không có hoặc có mặt chất xúc tác, tác nhân cô đặc hoặc trung hòa, ví dụ, chất trao đổi ion, chẳng hạn như chất trao đổi cation, ví dụ, ở dạng H^+ , phụ thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc của các chất phản ứng ở nhiệt độ tăng, bình thường hoặc giảm, ví dụ, ở khoảng nhiệt độ từ khoảng $-100^{\circ}C$ đến khoảng $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $150^{\circ}C$, ví dụ, ở từ -80 đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ phòng, ở từ -20 đến $40^{\circ}C$

hoặc ở nhiệt độ hồi lưu, dưới áp suất không khí hoặc trong mạch kín, nếu thích hợp dưới áp suất, và/hoặc trong khí trơ, ví dụ, dưới khí argon hoặc nitơ.

Ở tất cả các giai đoạn của phản ứng, hỗn hợp các chất đồng phân được tạo thành có thể được phân tách thành các chất đồng phân riêng lẻ, ví dụ, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ánh, hoặc thành bất kỳ hỗn hợp chất đồng phân được mong muốn, ví dụ, raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp các chất đồng phân có thể thu được theo sáng chế có thể được phân tách theo phương thức đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thành các chất đồng phân riêng lẻ; chất đồng phân không đối quang có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách phân bố giữa các hỗn hợp dung môi đa pha, tái kết tinh hóa và/hoặc phân tách bằng sắc ký, ví dụ, qua silicagel hoặc bằng ví dụ, sắc ký lỏng áp suất trung bình qua cột pha đảo, và raxemat có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách tạo muối với tác nhân tạo muối tinh khiết quang và phân tách hỗn hợp chất đồng phân không đối quang cũng có thể thực hiện, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn, hoặc bằng cách sắc ký qua vật liệu cột quang hoạt.

Các dung môi mà từ những dung môi thích hợp cho phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được chọn bao gồm các dung môi được đề cập cụ thể hoặc, ví dụ, nước, este, chẳng hạn như alkanoat ngắn của alkyl mạch ngắn, ví dụ, etyl axetat, ete, chẳng hạn như ete béo, ví dụ, dietyl ete, hoặc ete dạng vòng, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan, hydrocacbon vòng thơm dạng lỏng, chẳng hạn như benzen hoặc toluen, ancol, chẳng hạn như metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, nitril, chẳng hạn như axetonitril, hydrocacbon halogen hóa, chẳng hạn như metylen clorua hoặc cloform, amit của axit, chẳng hạn như dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, bazơ, chẳng hạn như bazơ nitơ dị vòng, ví dụ, pyridin hoặc N-metylpyrrolidin-2-on, anhydrit của axit carboxylic, chẳng hạn như anhydrit của axit alkanoic mạch ngắn, ví dụ, anhydrit của axit axetic, hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng, chẳng hạn như xyclohexan, hexan hoặc isopentan, methyxcyclohexan, hoặc hỗn hợp của các dung môi, ví dụ, dung dịch chứa nước, trừ phi được chỉ định khác trong bản mô tả về quy trình này. Hỗn hợp dung môi này cũng có thể được sử dụng trong điều chế, ví dụ, bằng sắc ký hoặc phân bố.

Hợp chất theo sáng chế thu được ở dạng tự do, ở dạng muối của nó, hoặc ở dạng muối của nó. Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit cùng có mặt trong cùng một phân

tử, hợp chất theo sáng chế còn có thể tạo ra muối nội, ví dụ, các phân tử ion lưỡng cực. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc muối bazơ bằng phương thức của việc có mặt nhóm amino và/hoặc nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự chúng. Như sử dụng ở đây, các thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Muối” bao gồm cụ thể là “muối được dụng”. Thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối mà giữ được tính chất và tính hiệu quả sinh học của hợp chất theo sáng chế và, đặc trưng là không có đặc tính sinh học không mong muốn hoặc đặc tính không mong muốn khác..

Muối của hợp chất theo sáng chế có ít nhất một nhóm tạo muối có thể được điều chế theo phương thức đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, muối của hợp chất theo sáng chế mà có các nhóm axit có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này với các hợp chất kim loại, chẳng hạn như muối kim loại kiềm của axit carboxylic hữu cơ thích hợp, ví dụ, muối natri của axit 2-ethylhexanoic, với các hợp chất hữu cơ của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như hydroxit, cacbonat hoặc hydrocacbonat thích hợp, chẳng hạn như natri hoặc kali hydroxit, natri hoặc kali cacbonat hoặc natri hoặc kali hydrocacbonat, với hợp chất canxi thích hợp hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ thích hợp, tốt hơn là sử dụng lượng tỷ lệ hoặc chỉ lượng dư nhỏ chất tạo muối. Muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế được tạo ra theo phương thức thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này bằng axit hoặc chất phản ứng trao đổi anion. Muối nội của hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm tạo muối axit và bazơ, ví dụ, nhóm không chứa carboxy và nhóm không chứa amino, có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách trung hòa muối, chẳng hạn như đưa muối cộng axit, tới điểm đẳng điện, ví dụ, bằng bazơ yếu, hoặc bằng cách xử lý với các chất trao đổi ion. Muối có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tự do theo các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Muối kim loại và muối amoni có thể được chuyển hóa, ví dụ, bằng cách xử lý với các axit, muối cộng axit thích hợp, ví dụ, bằng cách xử lý với tác nhân có tính bazơ thích hợp.

Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng các axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua,

clotheophyllinat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Axit vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuaic, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Axit hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại thuộc các cột I đến XII của bảng hệ thống tuần hoàn. Theo các phương án cụ thể, các muối này được dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; cụ thể là các muối thích hợp bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà từ chúng các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể xuất hiện trong tự nhiên, các amin dạng vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối được dụng khác có thể được dẫn xuất từ L-arginin, TRIS (2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propandiol), axit adipic (adipat), axit L-ascorbic (ascorbat), axit capric (caprat), axit sebaxic (sebaxat), axit 1-hydroxy-2-naphtoic (xinafoat), axit L-glutamic (glutamat), axit glutaric (glutarat), axit triphenylaxetic (trifenatat) và axit galactaric/axit mucic (muxat).

Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc, gốc có tính bazơ hoặc có tính axit, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Thường là,

các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với với lượng tỷ lượng của bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với với lượng tỷ lượng của axit thích hợp. Các phản ứng này điển hình là được tiến hành trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai. Thường là, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril có thể được mong muốn, nếu có thể trong thực tiễn. Danh sách các muối thích hợp bổ sung có thể được tìm thấy, ví dụ, trong “Remington: The Science và Practice of Pharmacy,” 21st Ed., Pharmaceutical Press 2011; và trong “Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” của Stahl và Wermuth (2nd Rev. Ed., Wiley-VCH 2011, và các phiên bản sau này của nó).

Sáng chế mô tả tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế mà chuyển hóa in vivo thành hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất là hợp chất có hoạt tính hoặc không có hoạt tính mà được biến đổi hóa học qua hoạt động sinh lý in vivo, chẳng hạn như quá trình thủy phân, chuyển hóa và tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi cho đối tượng dùng tiền dược chất này. Tính thích hợp và các kỹ thuật có liên quan trong việc tạo ra và sử dụng các tiền dược chất được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các dược chất có thể dựa trên lý thuyết được chia thành hai thành phần không riêng biệt, tiền dược chất tiền phân tử sinh học và tiền dược chất làm chất mang. (Xem trong, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001, và các phiên bản sau này của nó)). Thường là, tiền dược chất tiền phân tử sinh học là hợp chất, mà không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp so với dược chất có hoạt tính tương ứng mà chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính bằng các sản phẩm chuyển hóa cần có tính độc thấp có thể chấp nhận được.

Tiền dược chất làm chất mang là các hợp chất làm dược chất chứa gốc vận chuyển, ví dụ, mà cải thiện việc hấp thu và/hoặc truyền khu trú đến vị trí hoạt động. Mong đợi đối với tiền dược chất làm chất mang là, phần tử nối giữa gốc dược chất và gốc vận chuyển này là liên kết cộng hóa trị, tiền dược chất này không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp hơn hợp chất dược chất, và bất kỳ gốc vận chuyển nào được giải phóng ở mức chấp nhận coi như là không gây độc. Đối với các tiền dược chất trong đó gốc vận chuyển này được dự tính để tăng cường hấp thu, điển hình là việc giải phóng

gốc vận chuyển này nên nhanh chóng. Trong các trường hợp khác, có thể được mong muốn sử dụng gốc mà cung cấp sự giải phóng chậm, ví dụ, các polyme nhất định hoặc các gốc khác, chẳng hạn như cyclodextrin. Tiền dược chất làm chất mang có thể, ví dụ, được sử dụng để cải thiện một hoặc nhiều đặc tính sau: tính ưa chất béo gia tăng, thời gian kéo dài tác động dược lý gia tăng, tính đặc hiệu vị trí gia tăng, tính gây độc và các phản ứng xung đột giảm, và/hoặc cải thiện trong bào chế dược chất (ví dụ, độ ổn định, tính hòa tan với nước, ức chế tính chất hóa lý hoặc về cảm quan không mong muốn). Ví dụ, tính ưa chất béo có thể được gia tăng bằng cách este hóa các nhóm hydroxyl bằng các axit carboxylic ưa chất béo (ví dụ, axit carboxylic có ít nhất một gốc ưa chất béo), hoặc (b) các nhóm axit carboxylic với rượu ưa chất béo (ví dụ, rượu có ít nhất một gốc ưa chất béo, ví dụ, rượu béo).

Các tiền dược chất điển hình là, ví dụ, este của axit carboxylic tự do và dẫn xuất S-axyl của thiol và dẫn xuất O-axyl của rượu hoặc phenol, trong đó axyl có ý nghĩa như được xác định ở đây. Các tiền dược chất thích hợp thường là chất dẫn xuất este được dùng có thể chuyển hóa bằng cách dung môi phân trong các điều kiện sinh lý thành axit carboxylic gốc, ví dụ, este của alkyl, este của cycloalkyl, este của alkenyl, este của benzyl, este của alkyl được thế một hoặc hai lần, chẳng hạn như ω -(amino, mono- hoặc di- alkylamino, carboxy, alkoxy carbonyl) alkyl este, α -(alkanoyloxy, alkoxy carbonyl hoặc di- alkylaminocarbonyl) alkyl este, chẳng hạn như pivaloyloxymetyl este và tương tự thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các amin được che chắn như các chất dẫn xuất được thế arylcarbonyloxymetyl mà được phân cắt bằng các esteraza in vivo giải phóng dược chất tự do và formaldehyt (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989), và các phiên bản sau này của nó). Hơn nữa, các dược chất mà chứa nhóm NH có tính axit, chẳng hạn như imidazol, imit, indol và tương tự, được che chắn bằng các nhóm N-axyloxymetyl (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), và các phiên bản sau này của nó). Các nhóm hydroxy được che chắn như este và ete. EP 039,051 (Sloan và Little) mô tả tiền dược chất axit hydroxamic bazơ Mannich, quy trình điều chế và ứng dụng của nó.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, cũng có thể thu được ở dạng hydrat, hoặc dạng tinh thể có thể của chúng, ví dụ, bao gồm dung môi được sử dụng để kết tinh hóa. Các dạng tinh thể khác nhau có thể có mặt. Hợp chất theo sáng chế có thể vốn có hoặc bằng cách thiết kế tạo ra các solvat với dung môi được dùng

(bao gồm nước); do đó, sáng chế dự định bao gồm cả dạng solvat hóa và dạng không solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dung của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã biết là không độc hại với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức trong đó phân tử dung môi là nước. Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của nó, có thể vốn có hoặc bằng thiết kế tạo ra dạng đa hình.

Hợp chất theo sáng chế ở dạng không được oxi hóa có thể được điều chế từ các N-oxit của hợp chất theo sáng chế bằng cách xử lý bằng tác nhân khử (ví dụ, sulfua, sulfua dioxit, triphenyl phosphin, lithi bohydrua, natri bohydrua, phospho triclorea, tribromua, hoặc tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, axetonitril, etanol, dioxan chứa nước, hoặc tương tự) ở 0 đến 80°C.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ được đề xuất ở đây được cung cấp để minh họa nhưng không làm hạn chế các hợp chất theo sáng chế, cũng như quy trình điều chế các hợp chất và chất trung gian này. Cần hiểu rằng nếu xuất hiện sự khác biệt giữa tên và cấu trúc của một hợp chất cụ thể, cấu trúc này được xem là đúng như tên của hợp chất có nguồn gốc từ các cấu trúc này. Tất cả các biến thể là như được xác định ở đây.

Tất cả các nguyên liệu ban đầu, khối cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất khử nước, dung môi và chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế hoặc là sẵn có trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Houben-Weyl Science of Synthesis volumes 1-48, Georg Thieme Verlag, và các phiên bản tiếp sau của nó). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như được chỉ ra trong các ví dụ sau đây.

Nhiệt độ được đưa ra ở độ C (độ bách phân-Celsius). Nếu không có các đề cập khác, tất cả các quá trình bay hơi được tiến hành ở điều kiện áp suất giảm, thông

thường nằm trong khoảng 15mm Hg và 100mm Hg (20-133mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối, các chất trung gian và các nguyên liệu ban đầu được xác định bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, vi phân tích và các đặc tính quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là các chữ được quy ước trong lĩnh vực này.

Trừ phi có đề cập khác, các điểm nóng chảy được tính toán bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai (DSC - differential scanning calorimetry) sử dụng nhiệt lượng kế quét vi sai TA Q2000 hoặc TA Discovery ở tốc độ quét 10°C/phút. Độ chính xác của nhiệt độ mẫu được đo thường nằm trong khoảng $\pm 1^\circ\text{C}$.

Các hệ thống phương pháp NMR và LC-MS đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các phương pháp được mô tả ở đây chỉ nhằm minh họa, và không được xem là giới hạn sáng chế.

NMR. Phổ NMR được ghi lại trên quang phổ kế Bruker AVANCE-400 hoạt động ở tần số proton là 400,13MHz được trang bị đầu dò lạnh QNP 5mm ($^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}/^{31}\text{P}$); hoặc quang phổ kế Bruker AVANCE-600 hoạt động ở tần số 600,13MHz được trang bị đầu dò lạnh Z-gradien TCI 5mm hoặc đầu dò lạnh TXI 5mm. Trừ phi có quy định khác được đề cập, các mẫu thu được ở nhiệt độ 300°K, và quang phổ được tham chiếu đến đỉnh dung môi thích hợp.

Phương pháp LC-MS. Khối phổ thu được trên hệ thống LC-MS sử dụng các phương pháp ion hóa bằng phun điện tử, ion hóa bằng hóa chất và ion hóa bằng va chạm điện tử từ nhiều loại thiết bị. Các phương pháp điển hình được mô tả dưới đây.

Phương pháp 1:

Bơm gradien nhị cực Waters Acquity; thiết bị phát hiện Waters Acquity PDA; máy lấy mẫu Waters Auto; khối phổ kế Waters Quattro micro API với nguồn ion ESI và APCI; cột UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1,7 μm 50x2,1mm; pha động: (A) H₂O + TFA 0,025% và (B) Axetonitril + TFA 0,025%. Gradien: 0,4mL/phút, thay đổi từ 15% B đến 95% B trong hơn 3,0 phút, sau đó giữ đến 4,0 phút, trở lại 15% B ở 4,1phút đến khi dừng chạy, sau đó cột được cân bằng trong 2,0 phút. Quét MS: 100

đến 1000amu trong 0,5 giây/kênh; máy phát hiện mảng diot (Máy phát hiện mảng diot): 200nm và 400nm.

Phương pháp 2:

Bơm gradien nhị cực Waters Acquity; thiết bị phát hiện Waters Acquity PDA. Máy lấy mẫu Waters Auto; khối phổ kế Waters Quattro micro API với nguồn ion ESI và APCI; cột UPLC: Waters Acquity; BEH; C18 1,7um 50x2,1mm; pha động: (A) H₂O + TFA 0,025% và (B) Axetonitril + TFA 0,025%. Gradien: 0,4mL/phút, 20% B ramp lúc ban đầu đến 90% B trong hơn 2,0 phút, sau đó giữ đến 4,0 phút, trở lại 20% B ở 4,1 phút đến khi dừng chạy, sau đó cột được cân bằng trong 2,0 phút. Quét MS: 100 đến 1000amu trong 0,5 giây/kênh; Máy phát hiện mảng diot: 200nm và 400nm.

Phương pháp 3:

Hệ thống Agilent 1200sl/ 6140; cột UPLC: Waters Acquity; HSS T3; C18 1,8um 50x2,0mm; Pha động: (A) H₂O + TFA 0,05% và (B) Axetonitril + TFA 0,035%. Gradien: 0,9mL/phút, 10% B ramp ban đầu đến 100% B trong hơn 1,95 phút, sau đó trở lại 10% B ở 2,00 phút cho đến khi kết thúc chạy. Quét MS: 100 đến 1000amu trong 0,5 giây/kênh; Máy phát hiện mảng diot: 190nm và 400nm; Nhiệt độ ống trượt: 50°C và dòng khí N₂:40Psi đối với máy phát hiện ELSD.

Phương pháp 4:

Hệ thống Agilent 1100sl/1946; Cột UPLC: Waters Atlantis; C18 1,8um 50x2,0mm ; Pha động: (A) H₂O + TFA 0,05% và (B) Axetonitril + TFA 0,035%. Gradien: 1,0ml/phút, 10% B ramp lúc ban đầu đến 90% B trong hơn 3,00 phút, sau đó trở lại 10% B ở 3,5 phút cho đến khi kết thúc chạy. Quét MS: 100 đến 1000amu trong 0,5 giây/kênh; Máy phát hiện mảng diot: 190nm và 400nm; Nhiệt độ ống trượt: 50°C và dòng khí N₂:40Psi đối với máy phát hiện ELSD.

Phương pháp phân tích: WATERS ZQ SHIMADZU LEAP CTC, ZORBAX SB-C8 30*4,6mm,3,5um, UV1: 220nm, UV 2: 254nm, A: H₂O(TFA 0,03%), B: CH₃CN(TFA 0,05%), Dòng: 2,000 (ml/phút), Thời gian/%B: 0/5, 1,90/95, 2,30/95, 2,31/5, 2,50/5.

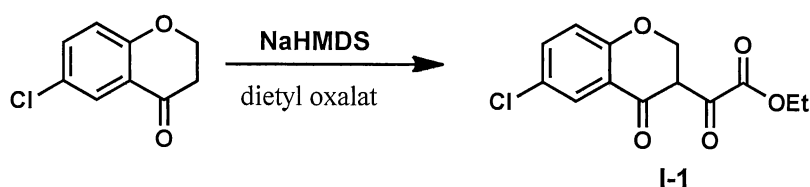
Danh mục từ viết tắt

Boc	butyl carboxy bậc ba
br	rộng
d	đỉnh đôi
dd	đỉnh đôi của đỉnh đôi
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	diethylisopropylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
ESI	nguồn ion hóa phun điện
EtOAc	etyl axetat
HATU	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)--1,1,3,3-tetrametyl uronium hexaflophosphat
hr(s)	giờ
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao
LCMS	sắc ký lỏng và khối phổ
MeOH	metanol
MS	khối phổ
m	đỉnh đa
mg	miligam
min(s)	phút
ml	mililit
mmol	milimol
m/z	tỷ số khối lượng và điện tích
NaHDMS	natri bis(trimetylsilyl)amit
NMM	N-metylmorpholin
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
PPh ₃	triphenylphosphin
r.t.	thời gian lưu giữ

s	đỉnh đơn
t	đỉnh ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TRIS	(2-amino-2-hydroxymetyl-1,3-propandiol)
Tris·HCl	aminotris(hydroxymetyl)metan hydroclorua

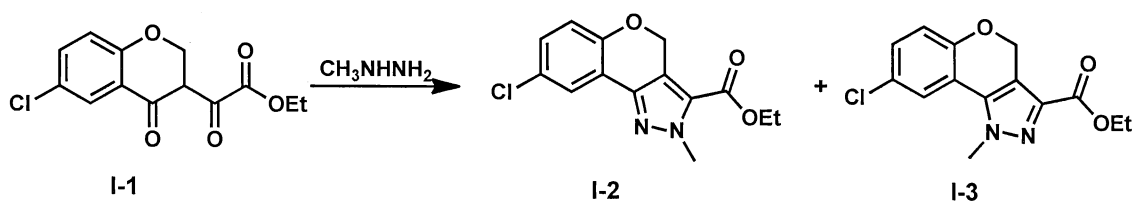
Các chất trung gian

Etyl 2-(6-clo-4-oxochroman-3-yl)-2-oxoaxetat (I-1)



Xử lý dung dịch chứa 6-clo-2,3-dihydrochromen-4-on (109mmol) trong THF bằng dung dịch chứa NaHMDS (60ml, 120mmol, 1,1 đương lượng, 2M trong THF) trong THF ở -78°C trong điều kiện khí nitơ. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm từng giọt diethyl oxalat (22ml, 163mmol, 1,5 đương lượng) ở -78°C và sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó dùng phản ứng bằng HCl nồng độ 1N cho đến khi giá trị pH được điều chỉnh đến 3. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (200ml×3). Rửa pha hữu cơ gộp lại bằng nước muối và sấy trên Na_2SO_4 . Loại bỏ dung môi trong chân không để thu I-1 ở dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 283 (M+H)⁺.

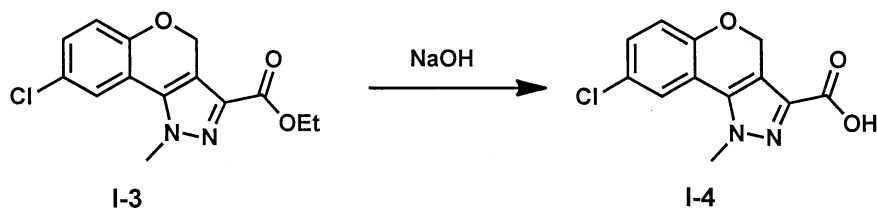
Etyl 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxylat (I-3)



Thêm 1-metylhydrazin (109mmol) vào dung dịch ẩm của I-1 (109mmol) trong etanol, và khuấy dung dịch này trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó loại bỏ dung

môi trong chân không, tinh sạch phần thu được bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 95:5) để thu I-2 và sản phẩm mong muốn I-3 ở dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, CDCl_3): δ 7,69 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 5,43(s, 2H), 4,38 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H). MS (m/z): 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

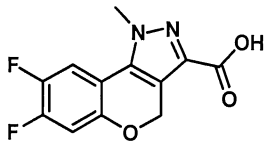
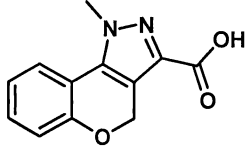
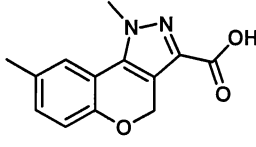
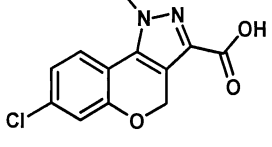
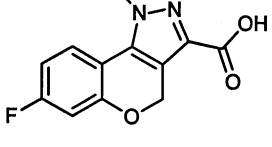
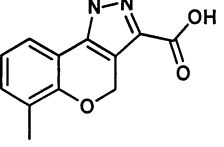
Axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxylic (I-4)



Thêm NaOH (89mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa I-3 (44mmol) trong 100ml THF/nước (4:1) và gia nhiệt ở 60°C hỗn hợp này trong 8 giờ. Tiếp theo, lọc chất rắn màu trắng thu được và rửa bằng metanol và xử lý chất rắn này bằng 100ml HCl nồng độ 1N. Thu chất rắn sản phẩm bằng cách lọc, rửa kỹ bằng metanol và sấy trong chân không để thu I-4 ở dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 13,05 (brs, 1H), 7,72(d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,7\text{Hz}$, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 5,41(s, 2H), 4,19 (s, 3H). MS (m/z): 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

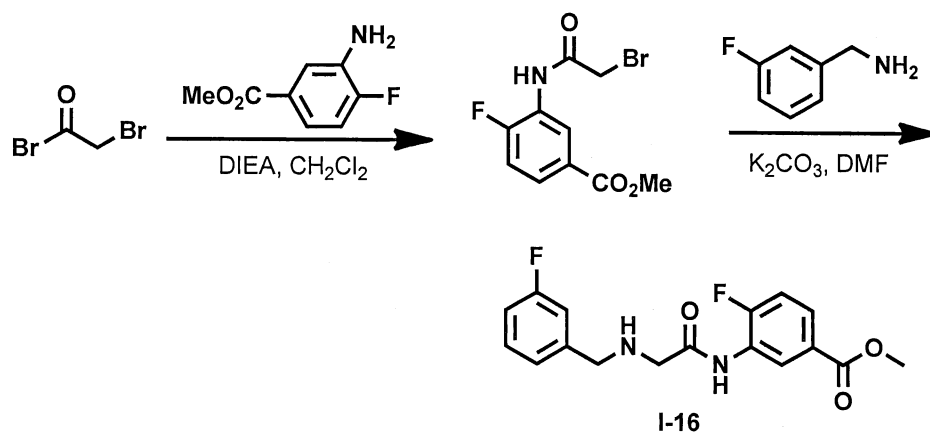
Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-4 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-5		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 7,57 (dd, $J = 3,0$, $9,3\text{Hz}$, 1H), 7,15 (td, $J = 3,0$, $8,7\text{Hz}$, 1H), 7,06 (dd, $J = 4,9$, $9,0\text{Hz}$, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,18 (s, 3H).

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-6		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,82 (dd, J = 8,8, 11,3Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,2, 11,8Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).
I-7		Có trên thị trường
I-8		MS (m/z): 245 (M+H) $^+$
I-9		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).
I-10		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,81 – 7,73 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).
I-11		MS (m/z): 245 (M+H) $^+$

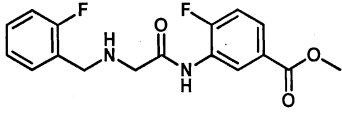
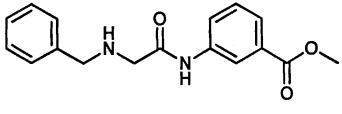
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-12		^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7,47 (ddd, J = 9,1, 2,9, 1,7Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 11,0, 9,0, 2,9Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,19 (s, 3H).
I-13		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (d, J = 0,4Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
I-14		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,51 (d, J = 2,4, 1H), 7,23 (d, J = 2,1Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).
I-15		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 2,3, 10,6Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,10 (s, 3H).

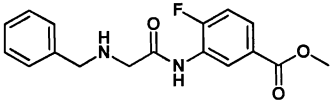
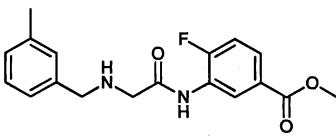
Metyl 4-flo-3-(2-((3-flobenzyl)amino)axetamido)benzoat (I-16)



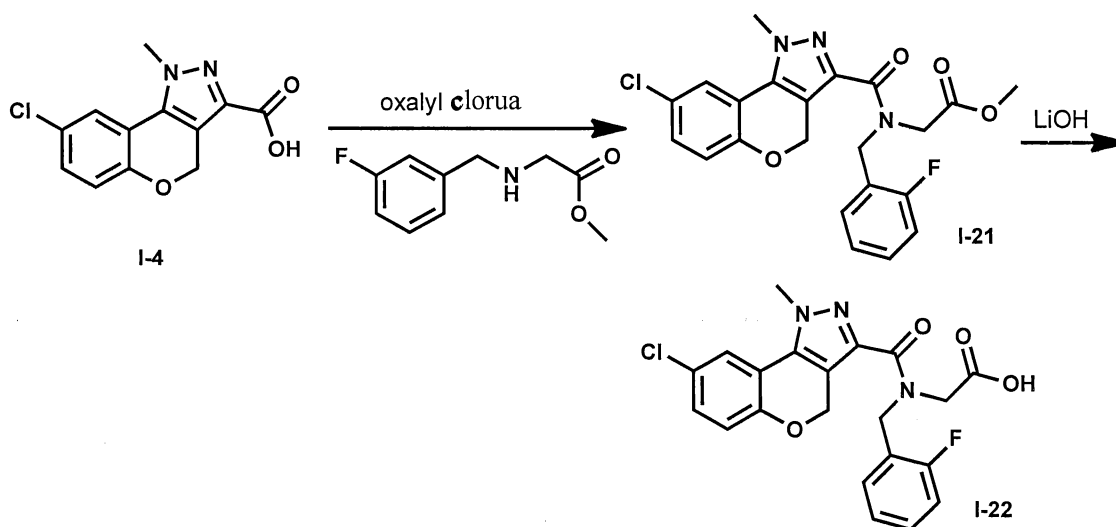
Thêm từng giọt bromoacetyl bromua (1,1ml, 12,5mmol) vào hỗn hợp của methyl 3-amino-4-flobenzoat (10,9mmol) và diisopropyletylamin (2,8ml, 16,4mmol) trong diclometan ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và nước. Phân tách các lớp và rửa pha nước bằng diclometan (2x). Sấy pha hữu cơ được gộp lại trên MgSO₄ và cô đặc (máy hút dung dịch) để thu dung dịch màu nâu đậm. LCMS chỉ ra rằng amit là thành phần chính và anilin là thành phần phụ. Hòa tan hỗn hợp này trong DMF (30ml) và thêm kali cacbonat (12,3mmol). Thêm 3-flobenzylamin (10,9mmol) Vào hỗn hợp và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Pha loãng phản ứng bằng nước (300ml) và chiết dung dịch chứa nước bằng etyl axetat (3x). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng nước, nước muối, và sấy trên MgSO₄. Lọc và cô đặc hỗn hợp này và tinh sạch phần thô bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0-60% etyl axetat/hexan) để thu I-16, ¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH): δ 8,80 (dd, J = 8,0, 4,0Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,25 (xấp xỉ dt, J = 8,3, 6,0Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-16 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-17		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9,70 (br s, 1H), 9,02 (dd, J = 2,2, 7,6Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 2,2, 5,1, 8,6Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 3H), 3,93 – 3,88 (m, 5H), 3,47 (s, 2H).
I-18		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9,41 (s, 1H), 8,05 (t, J = 1,9Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 1,0, 2,2, 8,1 Hz 1H), 7,82 – 7,78 (m, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 7H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 2H). MS (m/z): 299,1 (M+H) ⁺

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-19		MS (m/z): 317,1 (M+H) ⁺
I-20		MS (m/z): 331,1 (M+H) ⁺

Axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-22)



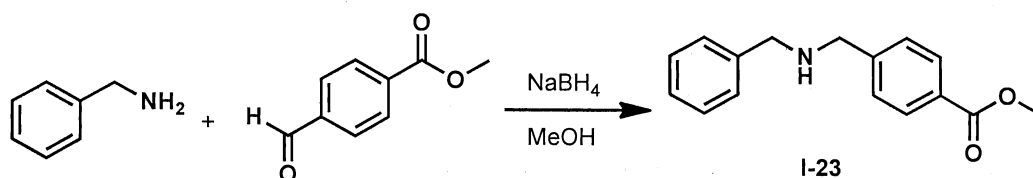
Bước 1

Thêm lượng DMF để làm chất xúc tác (25uL) và từng giọt oxalyl clorua (0,78ml, 8,9mmol) vào huyền phù của axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (1,9mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) ở 0°C . Làm ấm huyền phù thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không đến khi khô hoàn toàn (cần loại bỏ hoàn toàn oxalyl clorua). Hòa tan phần thu được bằng CH_2Cl_2 (10ml) và sau đó cho từng giọt vào trong dung dịch chứa methyl 2-((3-flobenzyl)amino)axetat (1,9mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) khi có mặt DIEA (0,56ml, 3,8mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó nạp 50ml nước. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (50ml). Rửa liên tiếp các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O và nước muối, sấy trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để thu sản phẩm thô mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (0-60% EtOAc trong hexan) để thu methyl 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetat (I-21). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 2,3, 8,7\text{Hz}$, 1H), 5,57 – 4,12 (m, 9H), 3,77 – 3,74 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 444,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2

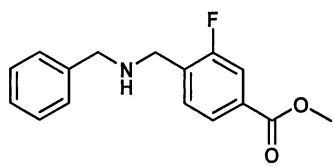
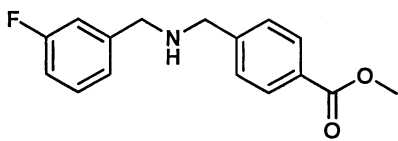
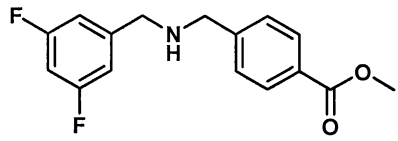
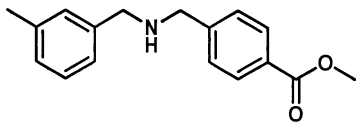
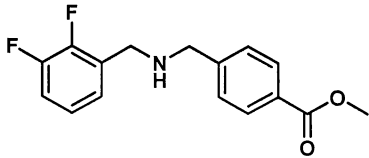
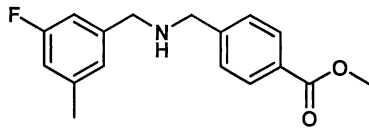
Hòa tan methyl 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetat (I-21) (1,62mmol) trong THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 10ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (0,408 g, 9,72mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và pha loãng bằng 10ml nước và axit hóa đến độ pH = 2,0, Thu chất rắn và sấy để thu axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetic (I-22). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 7,71 (t, J = 2,6Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 5,41 – 4,10 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z) 430,0 (M+H)⁺.

Metyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat (I-23)

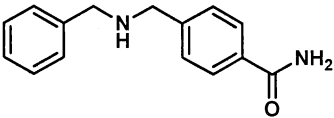
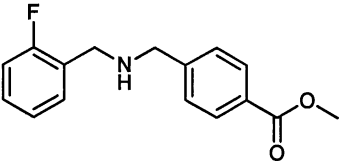
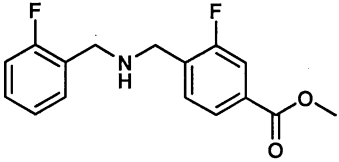
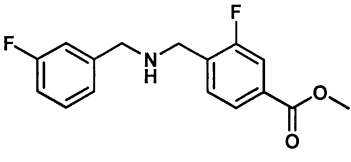


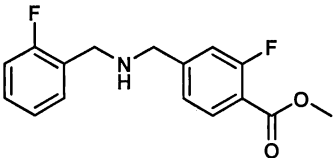
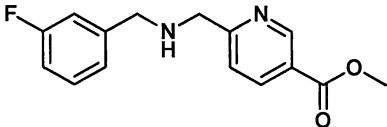
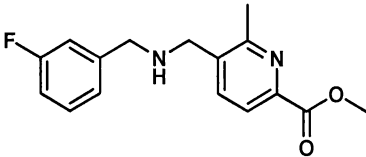
Hòa tan benzyl amin (8,65ml, 79mmol) (Aldrich) và metyl 4-formylbenzoat (79mmol) (Aldrich) trong metanol (Thể tích: 350ml) và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, tạo thành kết tủa màu trắng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từng phần natri bohydrua (158mmol) (Aldrich) qua khoảng thời gian là 15 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở 0°C làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ nữa, làm lạnh hỗn hợp này trong bể đá và từ từ làm dừng phản ứng bằng nước (15ml, 833mmol). Khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Sau khi loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch) hòa tan hỗn hợp này trong EtOAc và rửa bằng H₂O. Rửa pha nước bằng EtOAc và sấy pha hữu cơ được gộp lại (MgSO₄). Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký (silica gel, nạp khô léo bằng nước súc rửa DCM, 0-40% DCM / (MeOH 10% trong DCM)) để thu I-23, ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,17 (bs, 2H), 7,95-7,96 (m, 2H), 7,56 – 7,54 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 5H), 4,19 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-23 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

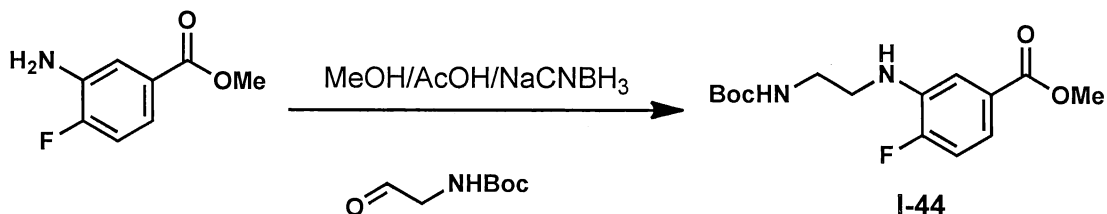
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-24		MS (m/z): 274,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,281
I-25		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,42 (br s, 1H, NH), 8,04 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,0Hz, 4,0, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 4,36 (br s, 2H), 4,30(s, 2H), 3,88 (s, 3H). MS (m/z): 274,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,38.
I-26		MS (m/z): 292,1 (M+H) ⁺
I-27		MS (m/z): 270,1 (M+H) ⁺
I-28		MS (m/z): 292,1 (M+H) ⁺
I-29		MS (m/z): 288,1 (M+H) ⁺

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-30		MS (m/z): 288,1 (M+H) ⁺
I-31		MS (m/z): 295,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,133
I-32		MS (m/z): 275,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,147
I-33		MS (m/z): 275,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,151
I-34		MS (m/z): 291,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,304
I-35		MS (m/z): 292,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,088
I-36		MS (m/z): 274,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,081

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-37		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 3,62 (d, J = 19,2Hz, 4H), 3,25 (s, 1H).
I-38		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,76 (br s, 1H, NH), 8,06 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (xấp xỉ q, J = 7,8Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (m/z): 274,1 (M+H) $^+$; r.t. = 0,239
I-39		^1H NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 7,99 (d, J = 3,2Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 4,45 (br s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 (M+H) $^+$; r.t. = 1,42
I-40		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,52 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,7Hz, 1H), 4,40 (br s, 4H), 3,91 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 (M+H) $^+$; r.t. = 1,52

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-41		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,80 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H), 7,80-7,55 (m, 5H), 7,33-7,26 (m, 2H), 4,20 (br s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). MS (m/z): 292,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1,22
I-42		^1H NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 9,22 (d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 8,34 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,10 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 4,40 (br s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). MS (m/z): 275,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1,02
I-43		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,42 (s, 1H), 8,00 (xấp xỉ q, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,52 (q, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,30 (br s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). MS (m/z): 289,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1,372

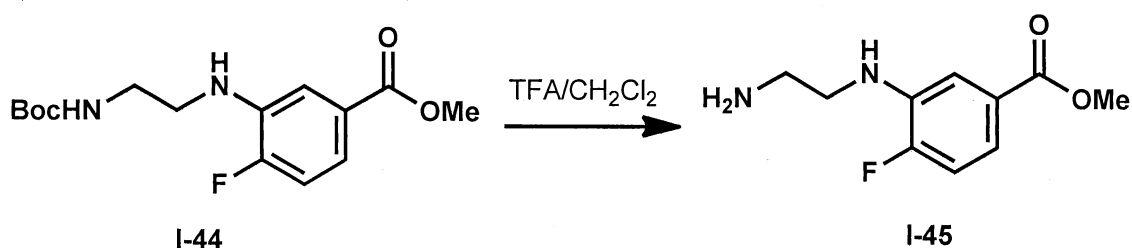
Metyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)amino)-4-flobenzoat (I-44)



Hòa tan metyl 3-amino-4-flobenzoat (8,4mmol) và tert-butyl (2-oxoetyl)carbamate (12,6mmol) trong MeOH (100ml) và AcOH (10ml). Sau khi khuấy

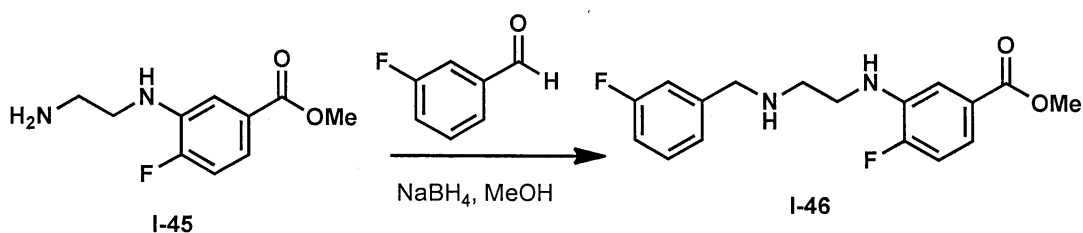
trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng xử lý hỗn hợp phản ứng bằng NaCNBH_3 (16,6mmol) và khuấy trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch) hòa tan hỗn hợp này trong EtOAc và rửa bằng NaHCO_3 (sat., 1x). Rửa pha nước bằng EtOAc (1x) và sấy pha hữu cơ được gộp lại (MgSO_4). Sản phẩm (I-44) được dùng ở dạng thô cho bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,38 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,8\text{Hz}$, 11,1, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z): 313,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Metyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-flobenzoat (I-45)



Hòa tan metyl 3-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-4-flobenzoat (1,57g) trong diclometan (10ml) và xử lý bằng TFA (10ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Loại bỏ đồng sôi dung môi bằng diclometan và chất rắn màu kem (I-45) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,78 (s, 3H), 7,24 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50 – 3,22 (m, 5H), 3,04 (s, 2H). MS (m/z): 213,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

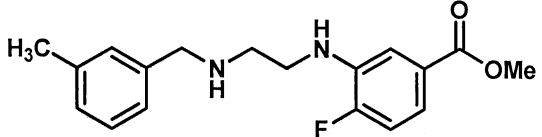
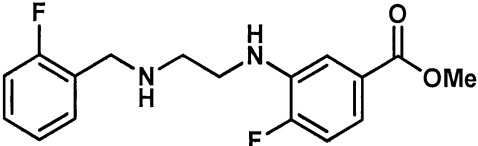
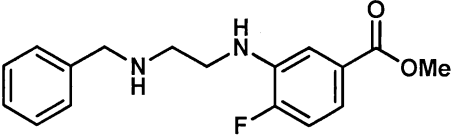
Metyl 4-flo-3-((2-((3-flobenzyl)amino)ethyl)amino)benzoat (I-46)



Khuấy hỗn hợp của metyl 3-((2-aminoethyl)amino)-4-flobenzoat (5,0mmol), natri bicarbonat (5,0mmol) và metanol (30ml) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Thêm 3-flo-benzaldehyt (5,0mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm thành từng phần Natri Bohydrua (7,4mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

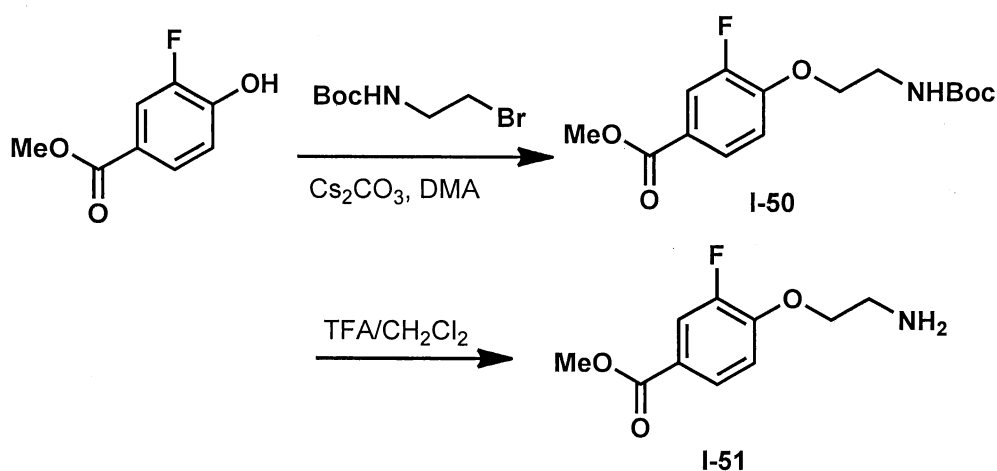
LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi và pha loãng phần thu được bằng etyl axetat (50ml). Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước và nước muối, sấy trên MgSO_4 , và cô đặc. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh (silica 5-40% etyl axetat/hexan) để thu (I-46) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,33 (td, $J = 6,3, 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,9, 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 4H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,20 (q, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 2,72 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H). MS (m/z): 321,1 (M+H) $^+$.

Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-46 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-47		MS (m/z): 317,1 (M+H) $^+$; r.t. = 1,274
I-48		^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,11 (1H, td, $J = 1,1, 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 5H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H).
I-49		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8,88 (br s, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,34-7,22 (m, 3H), 5,02 (br s, 1H), 4,32 (t, $J = 4,9\text{Hz}$, 2H),

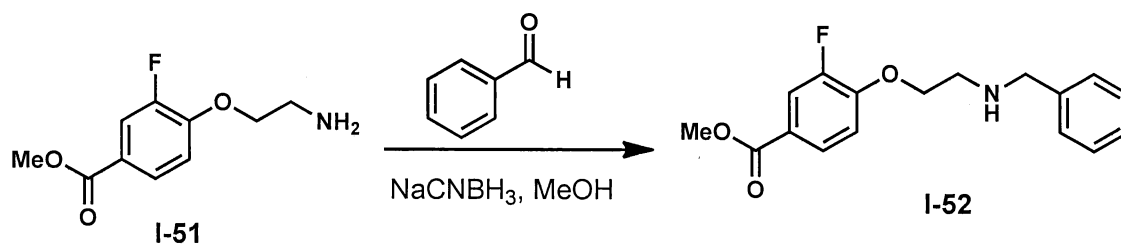
		3,91 (s, 3H), 3,63 (t, J = 4,9Hz, 2H), 3,12 (br s, 2H). MS (m/z): 303,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,71,
--	--	---

Metyl 4-(2-aminoetoxy)-3-flobenzoat (I-51)



Thêm tert-butyl (2-bromoetyl)carbamát (20mmol) vào hỗn hợp của metyl 3-flo-4-hydroxybenzoat (17mmol), xesi cacbonat (25mmol) và DMF (30ml). Khuấy huyền phù thu được ở 60°C trong 4 giờ. Pha loãng phản ứng bằng nước (100ml) và thu kết tủa sản phẩm bằng cách lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng nước và sấy trong điều kiện chân không để thu I-50 tinh khiết. I-50 (17mmol) được đưa vào trong diclometan (12ml) và xử lý bằng TFA (5ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Cô đặc phản ứng đến khô. Nguyên liệu thô được đưa vào trong diclometan và khuấy bằng natri bicacbonat rắn trong 8 giờ để loại bỏ hoàn toàn TFA dư. Lọc hỗn hợp và sấy dịch lọc để thu I-51 ở dạng dầu trong. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,79 (d, J = 9,4Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,6, 11,8Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,6Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,4Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,12 (t, J = 5,4Hz, 2H).

Metyl 4-(2-(benzylamino)etoxy)-3-flobenzoat (I-52)

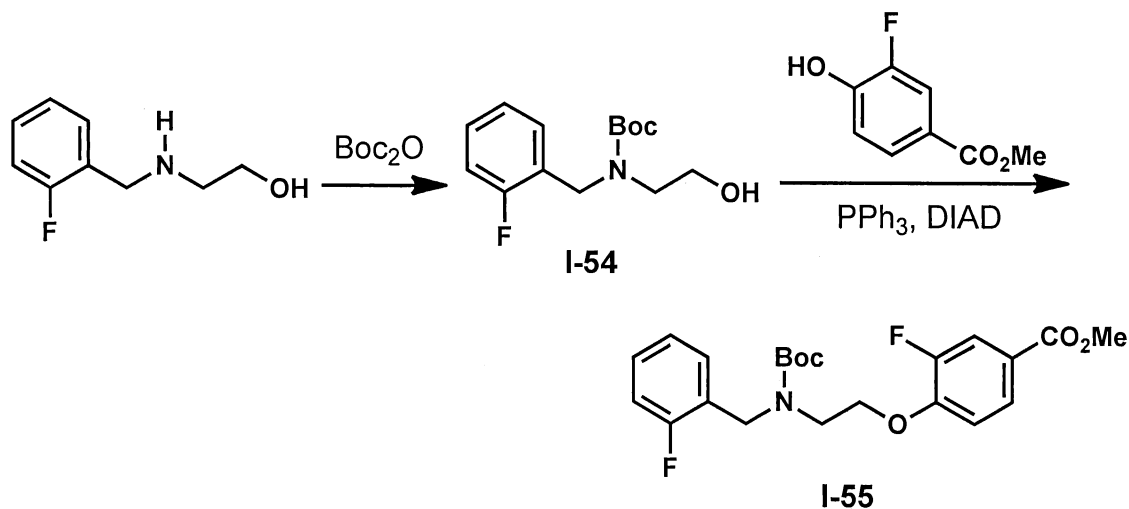


Khuấy hỗn hợp của methyl 4-(2-aminoethoxy)-3-fluorobenzoat (I-51) (1,4mmol) và natri bicacbonat (1,4mmol) trong metanol (5ml) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Thêm axit axetic (1,0ml) và aldehyt và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm thành 3 phần NaCNBH_3 (2,1mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút nữa. LCMS biểu thị phản ứng diễn ra hoàn toàn. Pha loãng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Gộp lại dịch chiết hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối, sấy trên MgSO_4 và cô đặc để thu I-52. Không cần quá trình tinh sạch khác. MS (m/z): 304,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế chất trung gian sau theo quy trình được mô tả cho quy trình tổng hợp I-52 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

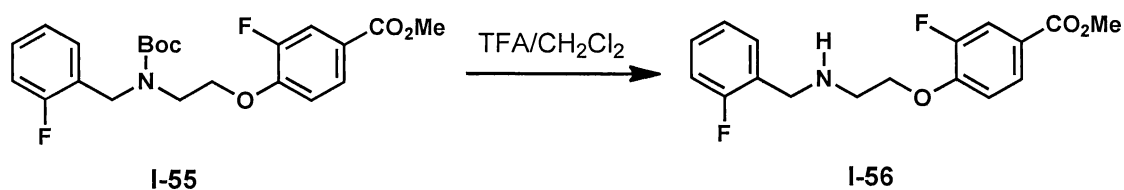
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-53		MS (m/z): 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ ; r.t.=1,31

Metyl 4-(2-((tert-butoxycarbonyl)(2-flobenzyl)amino)etoxy)-3-flobenzoat (I-55)



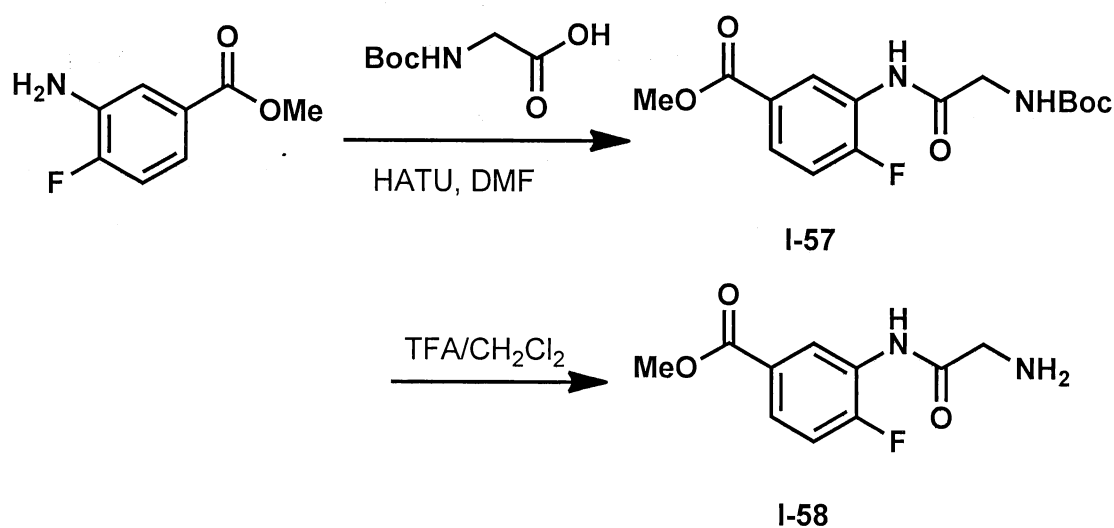
Thêm di-tert-butyl dicacbonat (3,0mmol) vào hỗn hợp của 2-((2-flobenzyl)amino)etanol (3,0mmol) trong diclometan (25ml) và NaOH (1M trong H₂O, 9,6ml, 9,6mmol) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó pha loãng bằng H₂O (50ml) và diclometan (25ml). Sau khi phân tách các lớp, rửa pha nước bằng diclometan (2x, 50ml) và rửa dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H₂O (1x 50ml), sấy (Na₂SO₄) và cô đặc (máy hút dung dịch). Tinh sạch hỗn hợp thô bằng sắc ký (silica gel, 0-60% EtOAc/hexan) để thu I-54 ở dạng dầu. Thêm từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,41ml, 2,1mmol) vào hỗn hợp của I-54 (1,0mmol), metyl 3-flo-4-hydroxybenzoat (2,0mmol) và PPh₃ (2,0mmol) trong THF (15ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng theo tính chất riêng của nó đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et₂O (50ml) và H₂O (50ml) và phân tách các lớp. Rửa pha nước bằng Et₂O (2x, 50ml) và sấy dịch chiết hữu cơ gộp lại (MgSO₄) và sau đó cô đặc (máy hút dung dịch). Tinh sạch hỗn hợp thô bằng sắc ký (silica gel, 0-25% EtOAc/hexan) để thu hỗn hợp không tách rời được của I-55 và metyl 3-flo-4-hydroxybenzoat. Cô đặc hỗn hợp, pha loãng bằng EtOAc (100ml) và sau đó rửa bằng NaOH (x2, 1 M, 25ml) để loại bỏ metyl 3-flo-4-hydroxybenzoat khỏi hỗn hợp này. Sấy pha hữu cơ (MgSO₄) và cô đặc (máy hút dung dịch) để thu I-55. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,23 – 7,06 (m, 2H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 6,86 – 6,71 (m, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,14 – 3,99 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 – 3,44 (m, 2H), 1,40 – 1,25 (m, 9H).

Metyl 3-flo-4-(2-((2-flobenzyl)amino)etoxy)benzoat (I-56)



Thêm axit trifloaxetic (2ml) vào dung dịch chứa I-55 (0,9mmol) trong diclometan (8ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô đặc hỗn hợp phản ứng (máy hút dung dịch), pha loãng bằng MeOH và trung hòa bằng cách chuyển hỗn hợp qua các cột cartridge được gắn polyme cacbonat (6 cột cartridge, 100mg đơn vị/cartridge). Loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch) để thu I-56, MS (m/z): 322,1 (M+H)⁺; r.t. = 0,981.

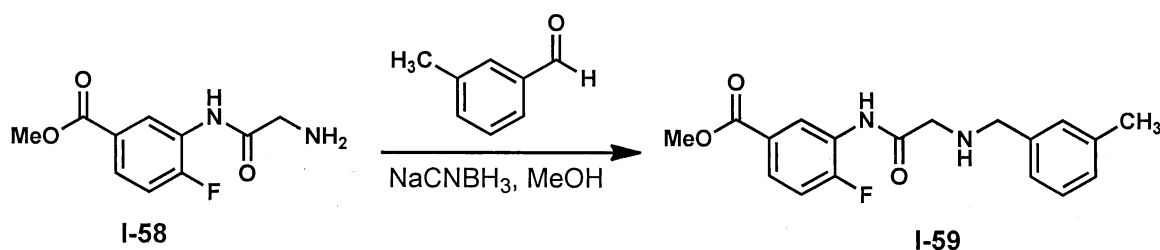
Metyl 3-(2-aminoaxetamido)-4-flobenzoat (I-58)



Thêm HATU (8,2mmol) vào hỗn hợp của N-Boc glyxin (6,8mmol), metyl 3-amino-4-flobenzoat (6,2mmol), diisopropyletylamin (3,6ml, 20,5mmol) và DMF (15ml). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS biểu thị phản ứng diễn ra hoàn toàn. Pha loãng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy dịch chiết hữu cơ trên MgSO₄ và cô đặc. Không cần quá trình tinh sạch khác. Hòa tan amit thô (I-57) (9,2mmol) trong diclometan (15ml) và xử lý bằng axit trifloaxetic (8ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. LCMS biểu thị phản ứng diễn ra hoàn toàn. Cô đặc phản ứng đến khô và tinh sạch nguyên liệu thô bằng HPLC thu sản phẩm

đề thu I-58, ^1H NMR NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 8,71 (br d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 10,3, 8,2\text{Hz}$, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). MS (m/z): 227,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Metyl 4-flo-3-(2-((3-metylbenzyl)amino)axetamido)benzoat (I-59)

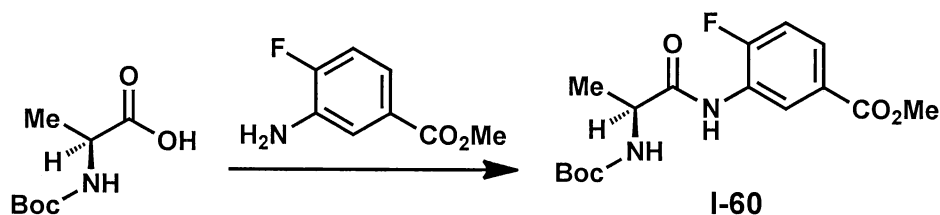


Khuấy hỗn hợp của metyl 3-(2-aminoaxetamido)-4-flobenzoat (I-58) (1,5mmol) và natri bicacbonat (1,5mmol) trong metanol (5ml) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Thêm axit axetic (1,0ml) và 3-metylbenzaldehyt và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm thành 3 phần NaCNBH_3 (2,2mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút nữa. LCMS biểu thị phản ứng diễn ra hoàn toàn. Cô đặc phản ứng và tinh sạch bằng HPLC thu sản phẩm đề thu I-59, MS (m/z): 331,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. = 1,51.

Điều chế chất trung gian sau theo quy trình được mô tả cho quy trình tổng hợp I-59 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

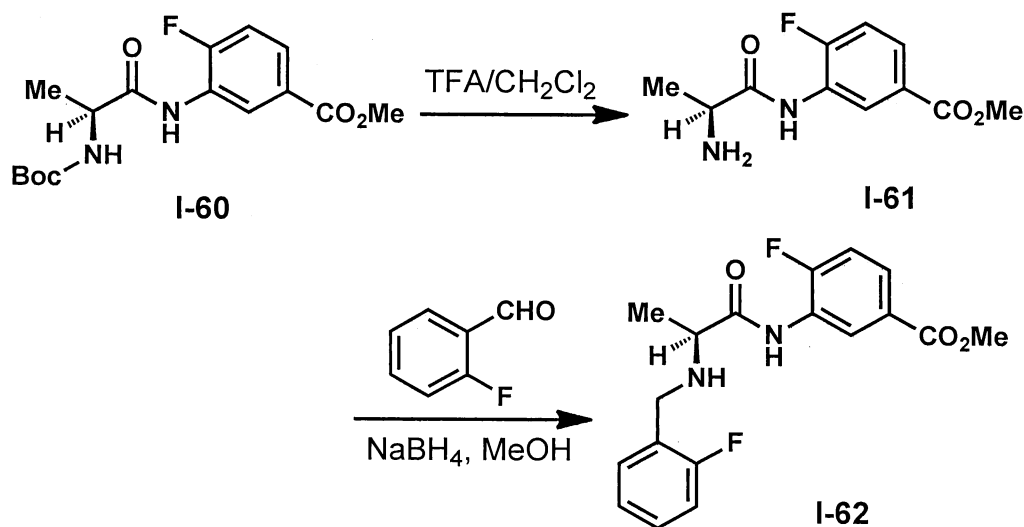
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-59A		^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,43 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 3H), 4,41-4,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

(S)-metyl 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanamido)-4-flobenzoat (I-60)



Thêm iso-butyl cloformat (5,3mmol) vào dung dịch chứa N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin (5,0mmol) và N-metylmorpholin (5,3mmol) trong THF (25ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, thêm metyl 3-amino-4-flobenzoat (5,3mmol) ở dạng chất rắn và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch), hòa tan phần thu được trong EtOAc (50ml) và rửa bằng NaHCO₃ (sat., 50ml), HCl (0,1M trong H₂O, 50ml) và nước muối (50ml). Sấy pha hữu cơ (MgSO₄) và cô đặc (máy hút dung dịch). Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký (silica gel, 0-40% EtOAc/hexan) để thu I-60. ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8,96 (dd, J = 2,0, 7,6Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,50 – 1,43 (m, 12H).

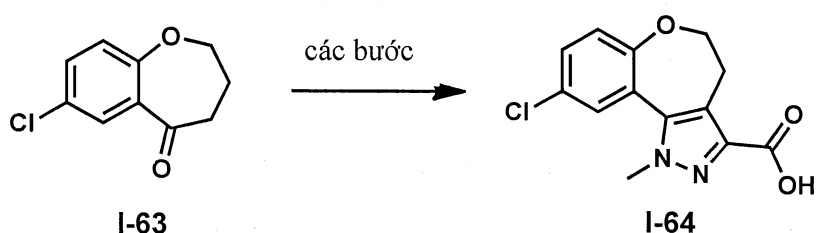
(S)-metyl 4-flo-3-(2-((2-flobenzyl)amino)propanamido)benzoat (I-62)



Thêm axit trifloaxetic (1,0ml) vào dung dịch chứa I-60 (0,9mmol) trong diclometan (5ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút, loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch) và hòa tan phần thu được trong diclometan (25ml) và rửa bằng NaHCO₃ (sat., 25ml). Rửa pha nước bằng diclometan (2x, 25ml) và sấy dịch chiết hữu cơ gộp lại (Na₂SO₄) và cô đặc (máy hút dung dịch) để thu 190mg I-61 ở dạng dầu.

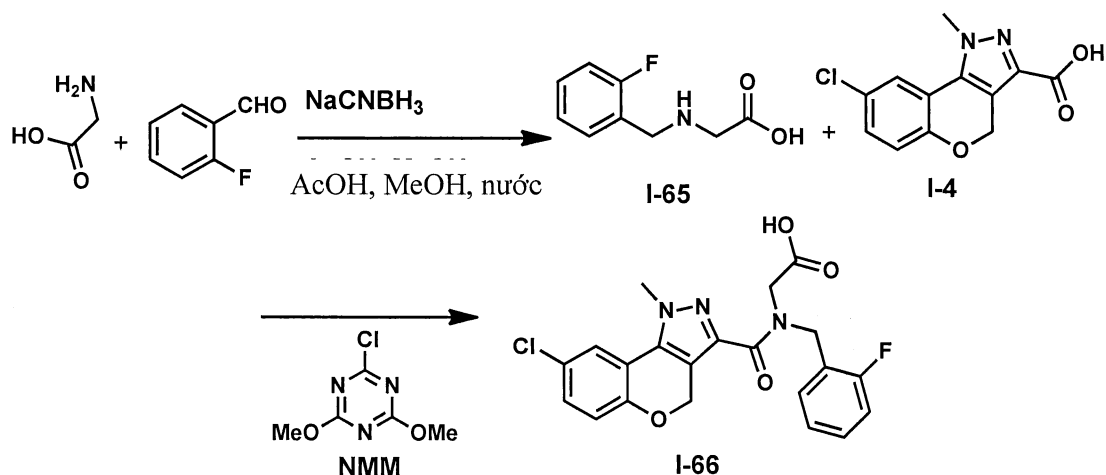
Thêm 2-flobenzaldehyt (94mg, 0,8mmol) vào dung dịch chứa I-61 (0,8mmol) trong MeOH (9ml) và AcOH (1ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng NaBH_4 (1,6mmol) và khuấy trong 30 phút. Sau khi loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch), hòa tan hỗn hợp này trong EtOAc (25ml) và rửa bằng NaHCO_3 (sat., 25ml). Rửa pha nước bằng EtOAc (2x, 25ml) và sấy dịch chiết hữu cơ gộp lại (MgSO_4) và cô đặc (máy hút dung dịch). Tinh sạch nguyên liệu này bằng sắc ký (silica gel, 0-60% EtOAc/hexan) để thu I-62, MS (m/z): 349,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; r.t. = 1,097.

1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-axit cacboxylic (I-64)



Chất trung gian I-64 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với quy trình điều chế chất trung gian I-4, bắt đầu bằng 3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on (I-63, có bán trên thị trường). ^1H NMR (400MHz, DMSO): ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,77 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,6\text{Hz}$, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,6\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 4,33 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 6,3\text{Hz}$, 2H). MS (m/z): 279,0/281,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t.= 1,302.

axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-66)



Bước 1

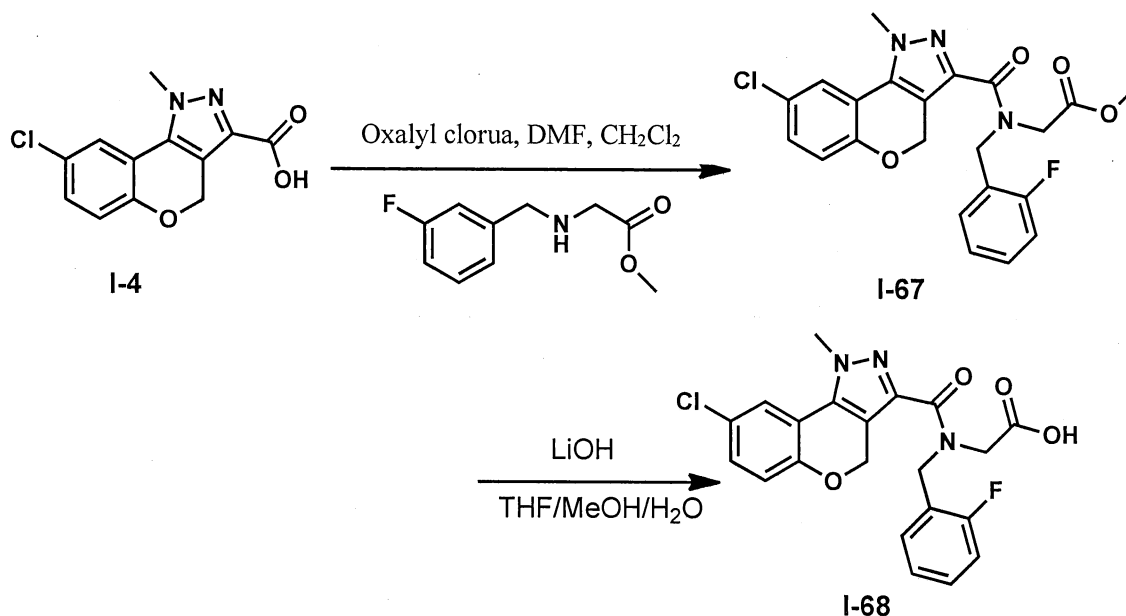
Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 20ml theo thứ tự sau: glyxin (10mmol), AcOH (2ml), MeOH (12ml), nước (2ml). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, thêm 2-flobenzaldehyt (5,0mmol). Sau 20 phút, thêm natri xyanobohydrua (3,0mmol). Khuấy phản ứng này 10 phút, vào thời điểm đó thêm phần bổ sung của natri xyanobohydrua (3,0mmol). Khuấy phản ứng này trong 10 phút, lọc, và sau đó tinh sạch bằng sắc ký pha đảo được biến đổi bằng axit axetic (0,06%) (10 đến 50 %, nước-ACN) và tiếp theo, tái kết tinh hóa bằng MeOH/nước 1:5 (2ml) thu được axit 2-((2-flobenzyl)amino)axetic (I-65) ở dạng chất bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,61 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,54 (xấp xỉ q, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 2H). MS (m/z): 184,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2

Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 100ml theo thứ tự sau: axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (1,5mmol), THF (15ml), và N-metyl morpholin (NMM) (1ml, 6,9mmol). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo thêm 2-clo-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin (1,6mmol) và khuấy dung dịch này trong 40 phút ở 50°C cho đến khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra toàn bộ. Khuấy đảo vật lý chất kết tủa bằng cách khuấy nhanh để đảm bảo tất cả

các chất rắn được trộn kĩ. Tiếp theo thêm axit 2-((2-flobenzyl)amino)axetic (I-65) (2,3mmol) và khuấy phản ứng này trong 30 phút ở 50°C và sau đó pha loãng bằng 5ml MeOH và sau đó tinh sạch bằng sắc ký pha đảo được biến đổi bằng axit axetic (0,05%) (30 đến 80%, nước/ACN) và tiếp theo, tái kết tinh hóa bằng MeOH/nước 1:1 (20ml) thu được chất bột màu trắng (I-66). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10,05 (br s, 1H), 7,39 (xấp xỉ t, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,02 (t, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 5,44-5,40 (m, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 4,01(s, 3H). MS (m/z): 430,1/432,1 ($M+H$) $^+$ (mô hình đồng vị clo).

Axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-68)



Bước 1

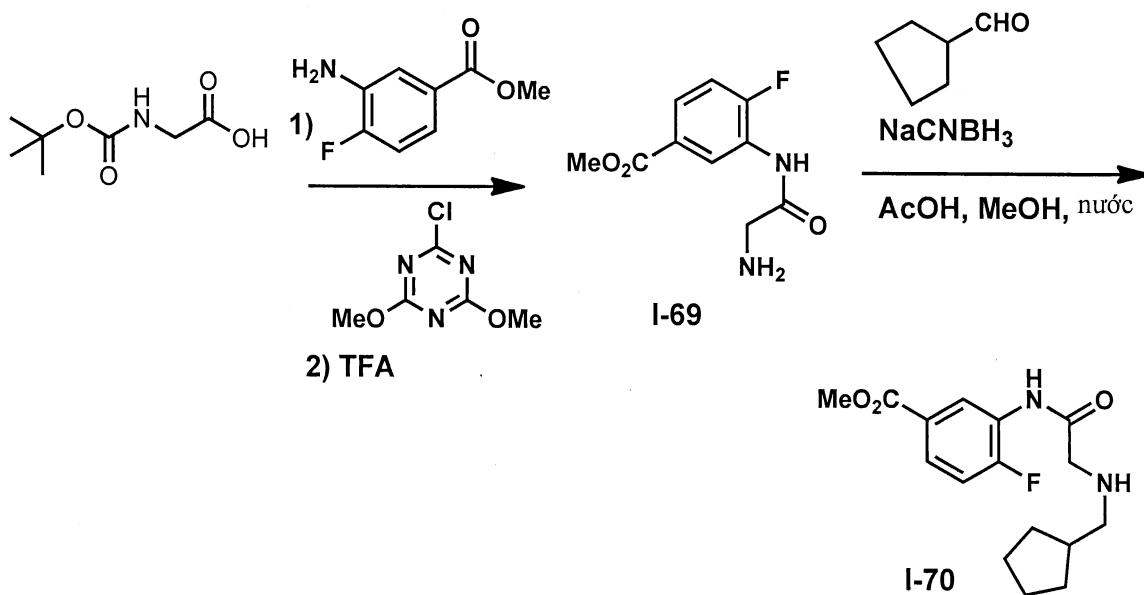
Thêm lượng làm chất xúc tác DMF (25 μL) và từng giọt oxalyl clorua (0,78ml, 8,9mmol) vào huyền phù của axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (1,9mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) ở 0°C. Làm ấm huyền phù thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không đến khi khô hoàn toàn (cần loại bỏ hoàn toàn oxalyl clorua). Hòa tan phần thu được bằng CH_2Cl_2 (10ml) và sau đó cho từng giọt vào dung dịch chứa metyl 2-((3-

flobenzyl)amino)axetat (1,9mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) khi có mặt DIEA (0,56ml, 3,8mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó nạp 50ml nước. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (50ml). Rửa liên tiếp các lớp hữu cơ gộp lại bằng H_2O và nước muối, sấy trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc để thu sản phẩm thô, mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (0-60% EtOAc trong hexan) để thu methyl 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetat (I-67). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 2,3, 8,7\text{Hz}$, 1H), 5,57 – 4,12 (m, 9H), 3,77 – 3,74 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 444,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 2

Hòa tan methyl 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetat (I-67) (1,6mmol) trong THF/MeOH/ H_2O (3:2:1, 10ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (0,408 g, 9,72mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và pha loãng bằng 10ml nước và axit hóa đến độ pH = 2,0, Thu chất rắn và sấy để thu axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-68). ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 7,71 (t, $J = 2,6\text{Hz}$, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 5,41 – 4,10 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 430,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Metyl 3-(2-((xyclopentylmetyl)amino)axetamido)-4-flobenzoat (I-70)



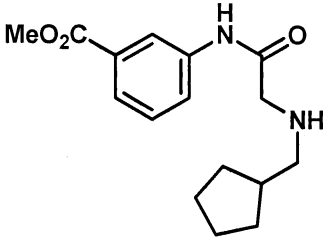
Bước 1

Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 40ml theo thứ tự sau: N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin (1,0mmol), THF (4,0ml), N-metyl morpholin (c.a. 0,2ml, 2,0mmol). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, thêm 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin (1,0mmol) và khuấy dung dịch này trong 20 phút ở 50°C cho đến khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra toàn bộ. Khuấy đảo vật lý chất kết tủa để đảm bảo tất cả các chất rắn được khuấy đều. Tiếp theo, thêm metyl 3-amino-4-flobenzoat (1,3mmol) và khuấy phản ứng này trong 30 phút ở 50°C và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng 5ml MeOH và sau đó tinh sạch bằng cách rót vào trong nước (khuấy nhanh, 25ml). Thu chất rắn màu trắng và xử lý bằng diclometan (5ml) và TFA (5ml), và gia nhiệt đến 34°C trong khoảng 1 giờ cho đến khi việc loại bỏ nhóm Boc hoàn thành (bằng sự giám sát LCMS). Cô đặc nguyên liệu này đến khô và dùng cho sắc ký pha đảo (10 đến 40% nước/ACN) để thu I-69. Sau đó chuyển các phân đoạn mong muốn qua cột cartridge bazơ tự do trao đổi ion gắn polyme để loại bỏ toàn bộ TFA dư (sử dụng sản phẩm StratoSpheres, SPE PL HCO₃ MP SPE 0,9mmol nominal load x 2 đơn vị). Chất rửa giải pha động là MeOH (10ml tổng thể tích xả). ¹H NMR NMR (400MHz, d₄-MeOH): δ 8,71 (br d, J = 8,0Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 10,3, 8,2Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). MS (m/z): 227,1 (M+H)⁺.

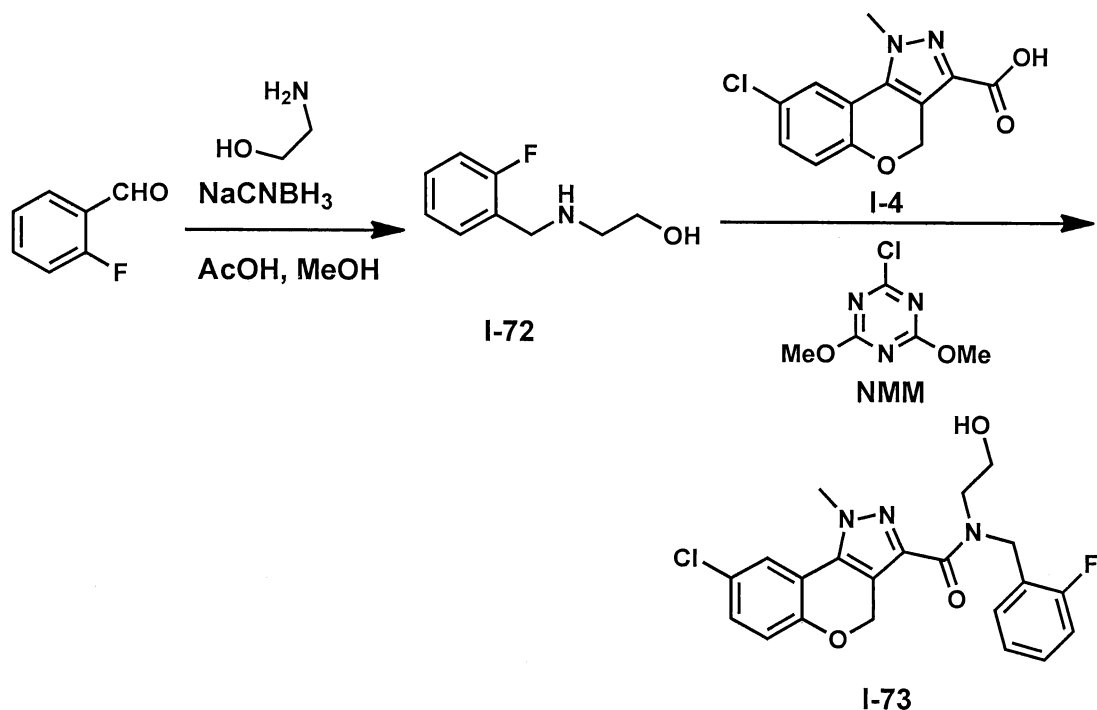
Bước 2

Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 20ml theo thứ tự sau: methyl 3-(2-aminoaxetamido)-4-flobenzoat (I-69) (0,63mmol,), AcOH (1ml), MeOH (4ml) và xyclopentancarbaldehyt (1mmol). Sau 30 phút, thêm natri xyanobohydrua (0,80mmol). Khuấy phản ứng này 10 phút, vào thời điểm đó thêm phần bổ sung của natri xyanobohydrua (0,40mmol). Khuấy phản ứng này trong 2 giờ, lọc, và sau đó tinh sạch bằng sắc ký pha đảo biến đổi TFA (0,05%) (20 đến 60%, nước-ACN) và tiếp theo, loại bỏ TFA dư sử dụng cột cartridge trao đổi ion gắn polyme (tải chủ yếu SPE PL HCO₃ MP SPE 0,9mmol x 1 đơn vị và 8ml MeOH làm chất rửa giải pha động) để thu amin (I-70) này ở dạng chất rắn mịn. ¹H NMR NMR (400MHz, d₄-MeOH): δ 8,80 (br d, J = 8,0Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 11,0, 8,0Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (xấp xỉ d, J = 8,1Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,36-1,30 (m, 2H). MS (m/z): 309,1 (M+H)⁺.

Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-70 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-71		MS (m/z): 291,1 (M+H) ⁺ ; r.t = 1,238

8-clo-N-(2-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamit (I-73)



Bước 1

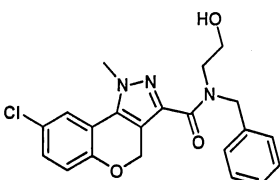
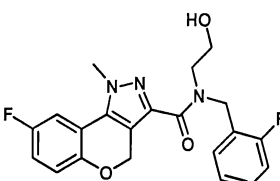
Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 250ml theo thứ tự sau: etanol amin (40,0mmol,), AcOH (8ml), MeOH (60ml), và 2-flobenzaldehyt (20,0mmol). Sau 30 phút, thêm từng phần natri xyanobohydrua (20,0mmol) qua hơn 30 phút. Khuấy phản ứng này 1 hr, và sau đó cô đặc một phần (trong chân không) trước khi tinh sạch trực tiếp bằng sắc ký pha đảo được biến đổi bằng axit axetic (0,06%) (5 đến 15%, nước-ACN) thu được sau khi sấy 2-((2-flobenzyl)amino)etanol (I-72) ở dạng chất bán rắn. ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 7,61 (dt, $J = 7,9, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,21 (xấp xỉ t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,13 (xấp xỉ t, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H), 2,87 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 1H). MS (m/z): 170,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2

Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 100ml theo thứ tự sau: axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (2,0mmol, THF (10ml) và N-metyl morpholin (0,72ml, 5,0mmol). Khuấy hỗn hợp này cho đến

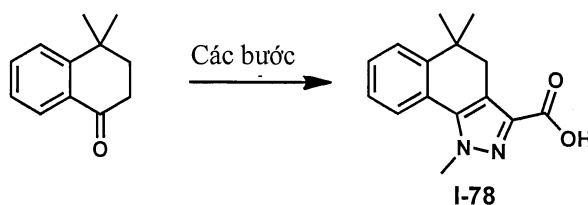
khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, thêm 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin (2,2mmol) và khuấy dung dịch này trong 20 phút ở 50°C cho đến khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra toàn bộ. Khuấy đảo vật lý chất kết tủa bằng cách khuấy nhanh để đảm bảo tất cả các chất rắn được trộn kỹ. Tiếp theo, thêm 2-((2-flobenzyl)amino)etanol (I-72) (2,4mmol) và khuấy phản ứng này trong 30 phút ở 50°C và sau đó pha loãng bằng 5ml MeOH và sau đó tinh sạch bằng sắc ký pha đảo được biến đổi bằng axit axetic (0,05%) (30 đến 80%, nước/ACN) và tiếp theo, tái kết tinh hóa bằng MeOH/nước 1:3 (10ml) thu được chất bột màu trắng (I-73). ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,38-7,28(m, 5H), 7,04 (dd, J = 8,4, 1,5Hz, 1H), 5,40-5,35 (m, 3H), 4,80-4,75 (m, 2H), 4,20(s, 3H), 3,93 (t, J = 6,2Hz, 1H) 3,63 (q, J = 6,2Hz, 1H), 3,55 (q, J = 6,2Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,5Hz, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 416,1/418,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Điều chế các chất trung gian sau theo quy trình được mô tả đối với quy trình tổng hợp I-73 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
I-74		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,78-7,75 (m, 2H), 7,30-7,16 (m, 5H), 5,40-5,35 (m, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (xấp xỉ t, J = 5,0Hz, 2H), 3,34 (xấp xỉ t, J = 5,0Hz, 2H), 3,45 (t, J =4,0Hz, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 398,1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
I-75		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,73-7,70 (m, 2H), 7,36-7,00 (m, 5H), 5,35-5,30 (m, 2H), 4,78 (br s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,88 (xấp xỉ t, J = 5,0Hz, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng

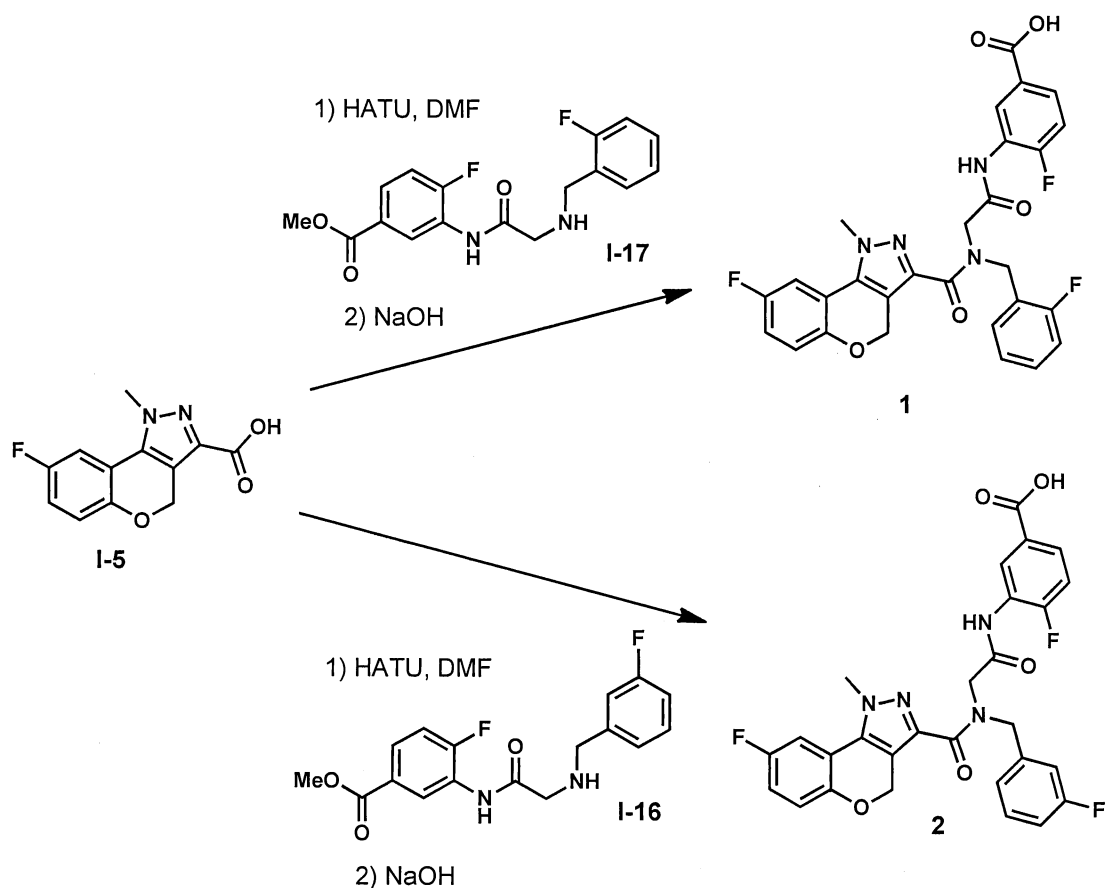
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
		phân quay. MS (m/z): 400,1 (M+H) ⁺ .
I-76		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,75-7,69 (m, 2H), 7,46-6,92(m, 6H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,73 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88-3,24 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 382,1 (M+H) ⁺ .
I-77		MS (m/z): 390,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,289

axit 1,5,5-trimetyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazol-3-cacboxylic (I-78)



Chất trung gian I-78 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với quy trình điều chế chất trung gian I-4, bắt đầu bằng 4,4-dimetyl-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on. MS (m/z): 257,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 1



Axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (Hợp chất 1)

Bước 1

Thêm diisopropyletylamin (30mmol) và axit 8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-5) (7,4mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-flo-3-(2-((2-flobenzyl)amino)axetamido)benzoat (I-17) (8,2mmol) và HATU (8,2mmol) trong DMF (30ml) để thu dung dịch màu vàng nhạt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá 300ml tạo thành kết tủa thu được bằng cách lọc chân không. Sau đó tái hòa tan chất rắn này trong EtOAc (600ml) và rửa bằng Na₂CO₃ 5%, nước, nước muối, sấy và cô đặc. Tinh sạch chất rắn này bằng cách nghiền nhỏ trong MeOH nóng. Lọc và sấy chất rắn thu được.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,14 (m, 1H), 8,79 – 8,46 (m, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,29 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 5,38 (m, 3H), 4,82

(d, $J = 41,7\text{Hz}$, 3H), 4,35 – 4,03 (m, 3H), 3,85 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay.

Bước 2

Hòa tan este sản phẩm (5mmol) trong THF-MeOH (100ml) tỷ lệ 4:1 và xử lý bằng KOH 1N (20ml). Khuấy huyền phù màu trắng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ thu được dung dịch trong. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 16 nữa cho đến khi phản ứng hoàn thành như được biểu thị bằng LCMS. Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không thu được huyền phù màu trắng. Pha loãng huyền phù thu được bằng nước (100ml) và điều chỉnh độ pH đến ~5 w/AcOH. Thu chất rắn màu trắng bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy trong điều kiện chân không trong 24 giờ. Tinh sạch tiếp sản phẩm của axit carboxylic bằng cách khuấy trong dung dịch MeOH-nước tỷ lệ 8:2 (200ml) ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, thu chất rắn bằng cách lọc chân không để thu axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,06-10,01 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,40-5,37 (m, 3H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,24-4,12 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 551,1 (M+H)⁺.

Trong một phương án, thêm dung dịch chứa L-arginin (0,82mmol) trong nước khử ion (6ml) vào huyền phù của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (0,82mmol) trong MeOH (50ml). Khuấy hỗn hợp trong, trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô đặc để thu sản phẩm bán rắn màu trắng. Cho sản phẩm vào trong axetonitril khan (25ml) và cô đặc từ từ huyền phù trắng này dưới áp suất giảm. Lặp lại quy trình này vài lần (5x) để thu muối L-arginin của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido) benzoic. Nhiệt độ nóng chảy (157°C). ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,88 – 9,77 (m, 1H), 8,37 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 7,68 (m, 5H), 7,66 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 3H), 7,15 (m, 6H), 5,43 – 5,35 (m, 2H), 4,86 – 4,72 (m, 3H), 4,22 – 4,10 (m, 4H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,17 – 2,99 (m, 2H), 1,76 – 1,52 (m, 4H).

Theo phương án khác, gia nhiệt huyền phù của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (0,84mmol) trong MeOH (20ml) đến 70°C. Thêm từng giọt dung dịch NaOH nồng độ 1N (0,84mmol). Khuấy dung dịch trong này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ nguyên liệu thô bằng MeOH và tinh thể hóa bằng cách tạo huyền phù trong axetonitril (5ml) để thu muối natri của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic. Nhiệt độ nóng chảy (161°C). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,86 – 9,60 (m, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,04 (m, 5H), 5,42 – 5,37 (m, 2H), 4,84 – 4,74 (m, 3H), 4,20 – 4,12 (m, 4H).

axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (Hợp chất 2)

Điều chế axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic theo quy trình đối với Hợp chất 1. Nhiệt độ nóng chảy (246°C). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,14 – 10,04 (m, 1H), 8,71 – 8,58 (m, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,02 (m, 5H), 5,42 – 5,32 (m, 2H), 4,84 – 4,72 (m, 2H), 4,23 – 4,08 (m, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z) (M+H)⁺, 551,3, Tính toán phân tích đối với C₂₈H₂₁F₃N₄O₅ * 0,15 CH₄O : C, 61,09; H, 3,85; N, 10,18, Phát hiện: C, 60,97; H, 4,02; N, 10,16.

Thêm metanol (500ml) và diclometan (500ml) vào hỗn hợp của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido) benzoic (22mmol) và 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol (TRIS; 22mmol). Khuấy phản ứng này ở 25°C trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không, và thêm diclometan (500ml) vào chất rắn này và cô đặc (lặp lại 2x). Huyền phù hóa chất rắn này trong 100ml diclometan và thu bằng cách lọc chân không để thu muối TRIS của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido) benzoic. Nhiệt độ nóng chảy (125°C). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,01 – 9,65 (m, 1H), 8,59 – 8,30 (m,

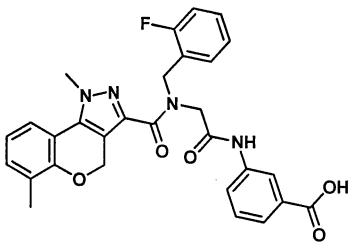
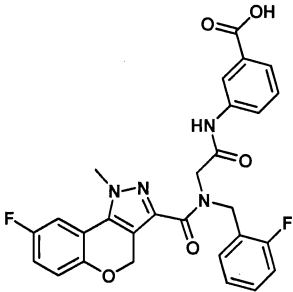
1H), 7,76 – 6,95 (m, 10H), 5,53 – 4,00 (m, 9H), 3,58 – 3,10 (m, 10H). Tính toán phân tích đối với $C_{32}H_{32}F_3N_5O_8 \cdot 1 H_2O$: C, 55,73; H, 4,97; N, 10,16, Phát hiện: C, 55,74; H, 4,99; N, 10,12.

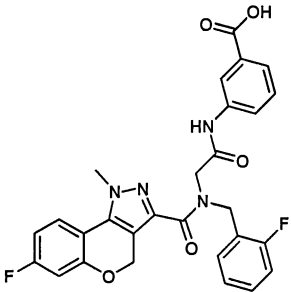
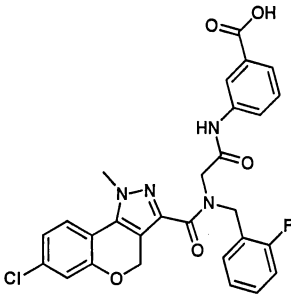
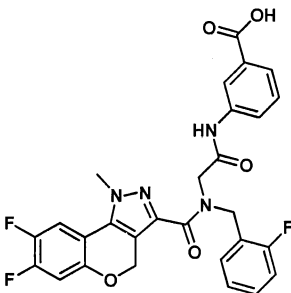
Trong một phương án, thêm dung dịch chứa L-arginin (0,73mmol) trong nước khử ion (5,8ml) vào huyền phù của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (0,73mmol) trong metanol (70ml). Gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, loại bỏ dung môi trong chân không. Thêm hỗn hợp tỷ lệ 2:1 của axetonitril và metanol (20ml) vào chất rắn này và cô đặc (lặp lại 2x). Tinh thể hóa chất rắn này bằng cách tạo huyền phù sản phẩm chất rắn trong hỗn hợp tỷ lệ 2:1 của axetonitril và metanol (5ml) và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ phòng trong 24 hr để thu muối L-arginin của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido) benzoic ở dạng kết tủa màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy (206°C). 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,88 – 9,78 (m, 1H), 8,41 – 8,31 (m, 1H), 8,08 – 7,82 (m, 5H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,28 – 7,04 (m, 6H), 5,43 – 5,30 (m, 3H), 4,81 – 4,70 (m, 3H), 4,14 (s, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 3,16 – 3,01 (m, 2H), 1,78 – 1,52 (m, 4H).

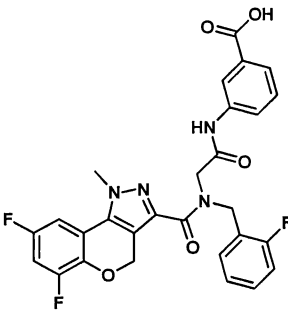
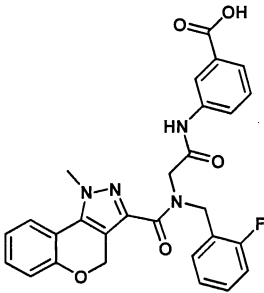
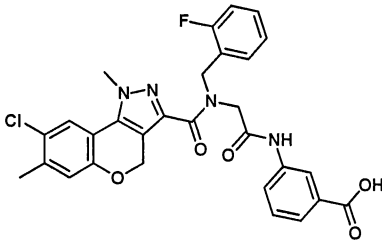
Theo phương án khác, thêm dung dịch chứa L-lysin (0,20mmol) trong nước khử ion (3ml) vào huyền phù nhiệt độ cao của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (0,20mmol) trong metanol (25ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và tinh thể hóa nguyên liệu thô bằng cách tạo huyền phù sản phẩm chất rắn trong axetonitril (5ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ nữa để thu muối L-lysin của axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido) benzoic ở dạng kết tủa màu trắng. 1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,86 – 9,77 (m, 1H), 8,40 – 8,28 (m, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,29 – 7,02 (m, 7H), 5,43 – 5,36 (m, 2H), 5,36 – 5,31 (m, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 3H), 4,19 – 4,11 (m, 4H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 1,77 – 1,31 (m, 7H); một số đỉnh thấp hơn các đỉnh của dung môi.

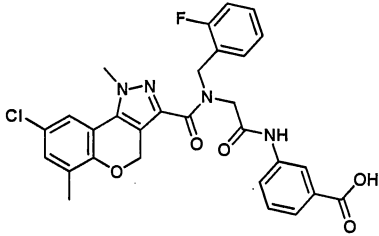
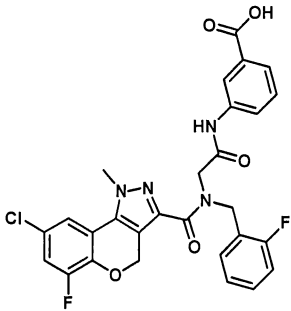
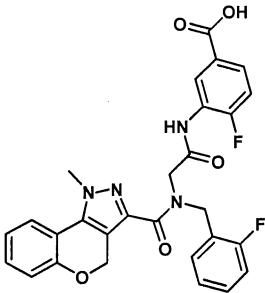
Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
3		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,03 (s, 1H), 8,72 – 8,39 (m, 1H), 7,81 – 7,59 (m, 2H), 7,48 – 6,86 (m, 7H), 5,54 – 5,19 (m, 3H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,22 – 4,03 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 563,2/565,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (mô hình đồng vị clo).
4		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,06 – 9,86 (m, 1H), 8,60 – 8,45 (m, 1H), 7,80 – 7,61 (m, 2H), 7,42 – 6,92 (m, 8H), 5,48 – 5,22 (m, 3H), 4,77 – 4,66 (m, 2H), 4,20 – 4,02 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 529,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
5		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,31 – 10,18 (m, 1H), 8,28 – 8,16 (m, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 4H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,48 – 5,25 (m, 3H), 4,88 – 4,70 (m, 2H), 4,21 – 4,00 (m, 4H), 2,34 – 2,25 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng

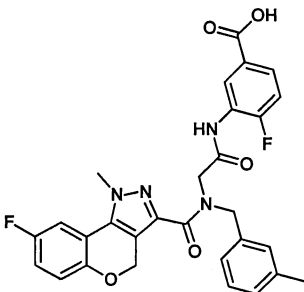
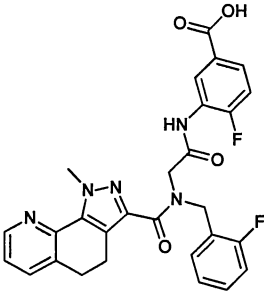
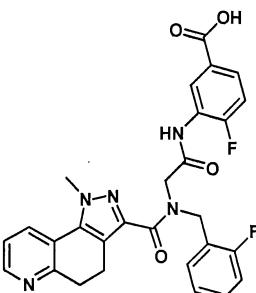
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
		phân quay. MS (m/z): 529,2 (M+H) ⁺ .
6		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,31 – 10,21 (m, 1H), 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,29 (m, 3H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 5,47 – 5,35 (m, 3H), 4,88 – 4,71 (m, 3H), 4,21 – 4,02 (m, 4H), 2,25 – 2,14 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 529,2 (M+H) ⁺ .
7		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,31 – 10,19 (m, J = 6,6Hz, 1H), 8,26 – 8,16 (m, J = 9,7Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, J = 2,9, 5,1Hz, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,01 (m, 4H), 5,46 – 5,33 (m, J = 11,7Hz, 3H), 4,85 – 4,73 (m, J = 26,4Hz, 2H), 4,20 – 4,04 (m, J = 10,6Hz, 22,1, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 533,1 (M+H) ⁺ .

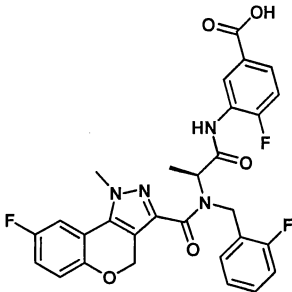
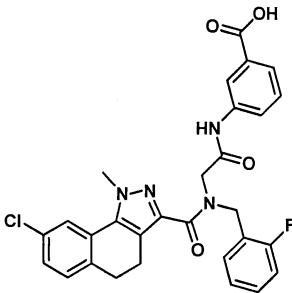
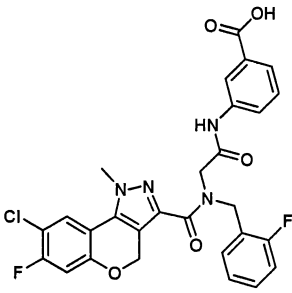
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
8		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,32 – 10,21 (m, 1H), 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 15,0, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 5,49 – 5,38 (m, 3H), 4,88 – 4,69 (m, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 533,2 (M+H) ⁺ .
9		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,31 – 10,20 (m, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 1H), 7,82 – 7,58 (m, 3H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 7,08 (m, 4H), 5,48 – 5,38 (m, 3H), 4,85 – 4,72 (m, 2H), 4,19 – 4,02 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 549,1 (M+H) ⁺ .
10		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,30 – 10,20 (m, 1H), 8,26 – 8,17 (m, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 5,45 – 5,38 (m, 3H), 4,85 – 4,72 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 551,1 (M+H) ⁺ .

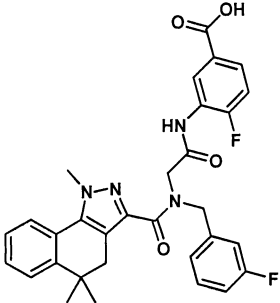
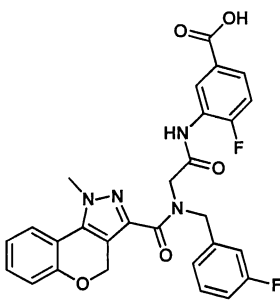
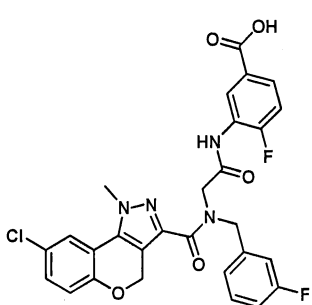
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
11		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,29 – 10,21 (m, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 5H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 5,49 – 5,38 (m, 3H), 4,87 – 4,73 (m, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 551,2 (M+H) ⁺ .
12		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,32 – 10,19 (m, 1H), 8,26 – 8,18 (m, 1H), 7,83 – 7,57 (m, 3H), 7,48 – 7,16 (m, 6H), 7,13 – 6,96 (m, 2H), 5,47 – 5,35 (m, 3H), 4,86 – 4,72 (m, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 515,1 (M+H) ⁺ .
13		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,23 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,47 – 7,30 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 3H), 4,84 – 4,72 (m, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 4H), 2,32 – 2,25 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 563,2 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
14		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,29 – 10,19 (m, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,64 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,30 – 7,15 (m, 3H), 5,45 – 5,38 (m, 3H), 4,84 – 4,72 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 2,21 – 2,14 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 563,2 (M+H) ⁺ .
15		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,31 – 10,21 (m, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,67 – 7,47 (m, 3H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 5,53 – 5,38 (m, 3H), 4,86 – 4,69 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 567,1 (M+H) ⁺ .
16		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,13 – 10,00 (m, 1H), 8,65 – 8,50 (m, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,46 – 7,15 (m, 6H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 5,44 – 5,32 (m, 3H), 4,91 – 4,73 (m, 2H), 4,27 – 4,06 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 533,2 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
17		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 10,13 – 9,97 (m, 1H), 8,65 – 8,49 (m, 1H), 7,86 – 7,67 (m, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 5,44 – 5,36 (m, 3H), 4,87 – 4,73 (m, 2H), 4,27 – 4,07 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 569,2 (M+H) ⁺ .
18		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 10,11 – 9,98 (m, 1H), 8,69 – 8,47 (m, 1H), 7,87 – 7,65 (m, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,06 (m, 4H), 5,49 – 5,29 (m, 3H), 4,83 – 4,70 (m, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 569,2 (M+H) ⁺ .
19		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 10,09 – 9,96 (m, 1H), 8,67 – 8,52 (m, 1H), 7,87 – 7,65 (m, 2H), 7,43 – 7,16 (m, 7H), 5,49 – 5,29 (m, 3H), 4,79 – 4,69 (m, 2H), 4,20 – 4,06 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 551,2 (M+H) ⁺ .

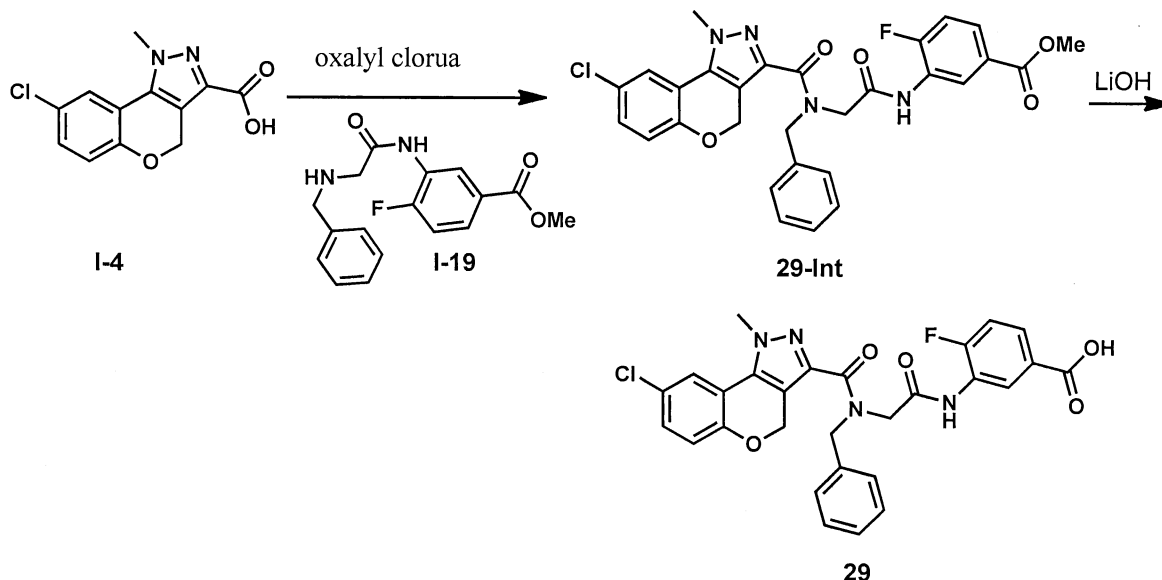
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
20		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,08 – 9,94 (m, 1H), 8,66 – 8,53 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,02 (m, 5H), 5,43 – 5,26 (m, 3H), 4,79 – 4,66 (m, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 4H), 2,31 – 2,27 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 547,1 (M+H) ⁺ .
21		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,03 (s, 1H), 8,66 – 8,42 (m, 2H), 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,52 – 7,14 (m, 6H), 5,25 – 5,13 (m, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 2H), 4,29 – 4,20 (m, 4H), 3,01 – 2,83 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 532,2 (M+H) ⁺ .
22		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,07 – 9,97 (m, 1H), 8,67 – 8,51 (m, 1H), 8,43 – 8,37 (m, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 5,25 – 5,15 (m, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 2H), 4,28 – 4,05 (m, 4H), 3,06 – 2,84 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 532,2 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
23		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,26 – 9,80 (m, 1H), 8,48 – 8,31 (m, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,02 (m, 6H), 6,02 – 5,86 (m, 1H), 5,59 – 4,97 (m, 3H), 4,94 – 4,59 (m, 1H), 4,33 – 3,95 (m, 3H), 1,54 – 1,30 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 565,2 (M+H) ⁺ .
24		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,42 – 10,12 (m, 1H), 8,37 – 8,08 (m, 1H), 7,90 – 7,67 (m, 2H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,55 – 7,30 (m, 5H), 7,30 – 7,13 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,90 – 4,62 (m, 2H), 4,27 – 3,91 (m, 4H), 3,11 – 2,93 (m, 2H), 2,93 – 2,78 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay.
25		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,29 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,29 – 7,11 (m, 3H), 5,63 – 5,20 (m, 3H), 4,79 (m, 2H), 4,15 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
26		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,15 – 9,81 (m, 1H), 8,77 – 8,50 (m, 1H), 8,07 – 6,95 (m, 10H), 5,34 – 5,00 (m, 1H), 4,90 – 4,47 (m, 2H), 4,12 (s, 4H), 2,89 – 2,73 (m, 2H), 1,21 (s, 6H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 559,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,781
27		MS (m/z): 533,2 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,678
28		NMR (400MHz, DMSO): δ 12,23 (br s, 1H), 10,01-9,98 (m, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 7,80 – 7,10 (m, 8H), 7,02 (xấp xỉ d, J = 8,4Hz, 1H), 5,39-5,30 (m, 3H), 4,86-4,70 (m, 3H), 4,13 (xấp xỉ br s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 567,1/569,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 2

Axit 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic (Hợp chất 29)



Bước 1

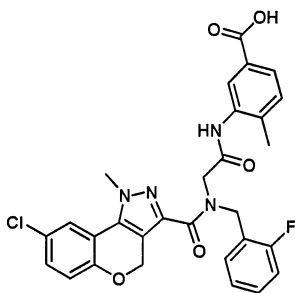
Thêm lượng làm chất xúc tác DMF (2,5 μ L) và từng giọt oxalyl clorua (0,60mmol) vào huyền phù của axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (0,20mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) ở 0°C. Làm ấm huyền phù thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không đến khi khô hoàn toàn (cần loại bỏ hoàn toàn oxalyl clorua). Hòa tan phần thu được bằng CH₂Cl₂ (1ml) và sau đó bằng từng giọt vào dung dịch chứa metyl 3-(2-(benzylamino)axetamido)-4-flobenzoat (I-19) (0,2mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) khi có mặt DIEA (0,38mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó nạp 50ml nước. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (50ml). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O và nước muối liên tiếp, sấy trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc để thu sản phẩm thô mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (0-60% EtOAc trong hexan) để thu metyl 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoat (29-Int). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9,94 (s, 1H), 9,10 – 8,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 – 7,30 (m, 6H), 7,26 –

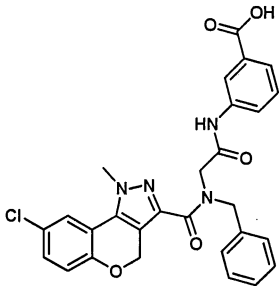
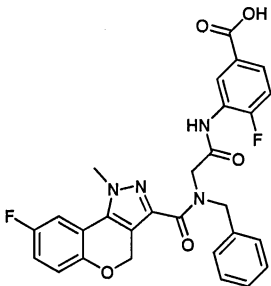
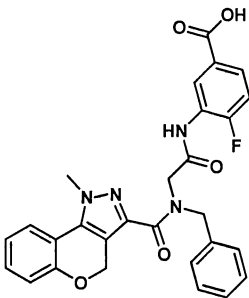
7,21 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 5,64 – 4,45 (m, 5H), 4,36 – 4,06 (m, 4H), 3,95 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 563,1 (M+H)⁺.

Bước 2

Hòa tan metyl 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoat (29-Int) (0,14mmol) trong THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5,0ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (0,85mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và axit hóa đến độ pH = 3,0 bằng cách bổ sung dung dịch HCl nồng độ 3N. Thu chất rắn và sấy để thu axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoic. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,11 – 9,96 (m, 1H), 8,67 – 8,53 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,43 – 7,26 (m, 7H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 5,48 – 4,10 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 549,1 (M+H)⁺.

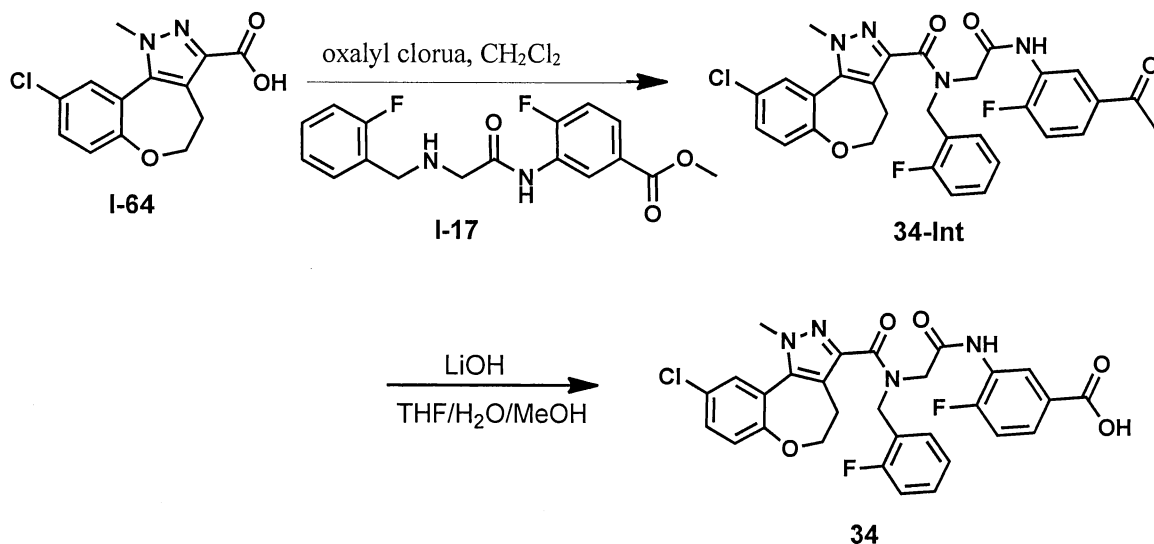
Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 2 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
30		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,17 – 10,01 (m, 1H), 8,64 – 8,49 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 5,43 – 4,12 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 563,2 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
31		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,26 – 10,18 (m, 1H), 8,27 – 8,19 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 6H), 7,10 – 7,00 (m, 1H), 5,49 – 4,04 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 531,1 (M+H) $^+$.
32		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,10 – 9,98 (m, 1H), 8,67 – 8,53 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 5H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 5,47 – 4,05 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 533,1 (M+H) $^+$.
33		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,11 – 9,97 (m, 1H), 8,68 – 8,52 (m, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 5H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 5,46 – 4,09 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 515,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 2A

Axit 3-(2-(9-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic (Hợp chất 34)



Bước 1

Thêm lượng làm chất xúc tác DMF (25uL) và từng giọt oxalyl clorua (8,9mmol) vào huyền phù của axit 9-clo-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-cacboxylic (1,8mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml) ở 0°C. Làm ấm huyền phù thu được đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không đến khi khô hoàn toàn. Hòa tan phần thu được bằng CH₂Cl₂ (10ml) và sau đó bằng từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-flo-3-(2-((2-flophenyl)amino)axetamido)benzoat (I-17) (1,8mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml) khi có mặt DIEA (3,6mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó nạp bằng 50ml nước. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (50ml). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O và nước muối liên tiếp, sấy trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc để thu sản phẩm thô mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (0-60% EtOAc trong hexan) để thu N-(2-((5-axetyl-2-flophenyl)amino)-2-oxoethyl)-9-clo-N-(2-flophenyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamit. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10,11 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 3H), 5,28 – 4,79 (m, 2H), 4,38 (t, J = 6,4Hz, 3H), 4,05 – 3,94 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (t, J = 6,4Hz, 2H). MS (m/z): 595,1 (M+H)⁺.

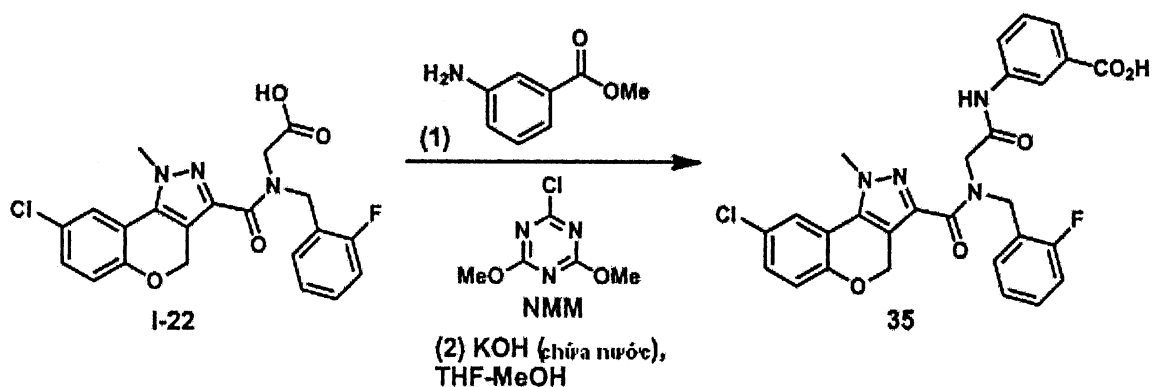
Bước 2

Hòa tan N-(2-((5-axetyl-2-flophenyl)amino)-2-oxoethyl)-9-clo-N-(2-flophenyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamit (1,6mmol) trong THF/MeOH/H₂O (3 : 2 : 1, 10ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (9,7mmol).

Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và pha loãng bằng 10ml nước và axit hóa đến độ pH = 3,0. Thu chất rắn và sấy để thu axit 3-(2-(9-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,03 (s, 1H), 8,69 – 8,48 (m, 1H), 7,84 – 7,66 (m, 2H), 7,52 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,12 (m, 3H), 5,18 – 4,20 (m, 6H), 4,05 – 3,92 (m, 3H), 3,11 – 2,93 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 581,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 3

Axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (Hợp chất 35)

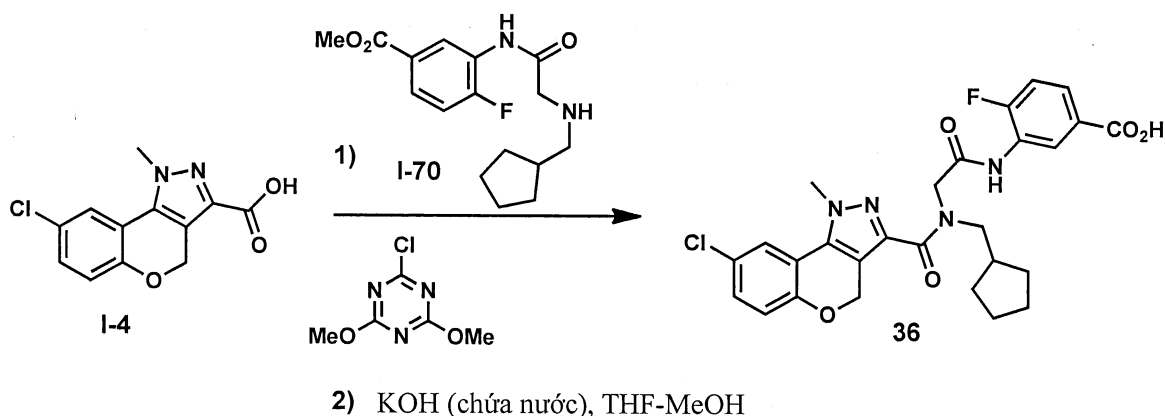


Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 40ml theo thứ tự sau: axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-22) (0,10mmol), THF (2ml), và N-metyl morpholin (1,4mmol). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, thêm 2-clo-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin (0,20mmol) và khuấy dung dịch này trong 20 phút ở 50°C cho đến khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra toàn bộ. Khuấy đảo vật lý chất kết tủa để đảm bảo tất cả các chất rắn được khuấy đều. Tiếp theo, thêm metyl 3-aminobenzoat (0,30mmol) và khuấy phản ứng này trong 30 phút ở 50°C và sau đó pha loãng bằng 5ml MeOH và sau đó tinh sạch trực tiếp bằng sắc ký pha đảo biến đổi bằng axit axetic (0,05%) (30 đến 80%, ACN/nước). Chất trung gian este được sử dụng mà không cần bước tinh sạch thêm và hòa tan trong 2ml MeOH, 2ml THF, và xử lý bằng 1ml dung dịch chứa nước của KOH nồng độ 1N (1,0mmol). Sau khi gia nhiệt dung môi đồng

nhất đến 60°C trong 30 phút làm mát phản ứng đến nhiệt độ phòng, làm dừng bằng AcOH (17N, xấp xỉ 0,06ml) đến khoảng pH-6, Pha loãng phản ứng bằng etyl axetat (30ml), súc rửa bằng 2 x 5ml nước, và cô đặc một phần phân đoạn etyl axetat để thu axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR NMR (400MHz, DMSO): δ 11,91 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,85 – 7,62 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 4H), 7,20 (xấp xỉ q, J = 7,5Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 1,7, 8,7Hz, 1H), 5,39-5,35 (m, 2H), 4,84-4,70 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 5H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 549,2/551,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 4

Axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic (Hợp chất 36)

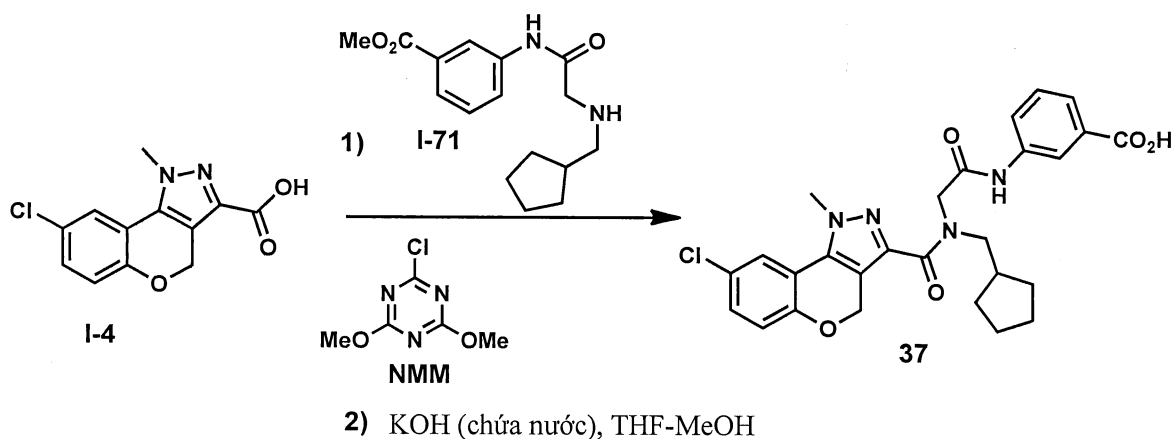


Thêm các chất phản ứng vào ống phản ứng dung tích 40ml theo thứ tự sau: axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (0,10mmol, THF (3ml) và N-metyl morpholin (1,0mmol). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp theo, thêm 2-clo-4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin (0,11mmol) và khuấy dung dịch này trong 20 phút ở 50°C cho đến khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra toàn bộ. Khuấy đảo vật lý chất kết tủa bằng cách khuấy nhanh để đảm bảo tất cả các chất rắn được trộn kĩ. Tiếp theo, thêm metyl 3-(2-((xyclopentylmetyl)amino) axetamido)-4-flobenzoat (I-70) (0,10mmol) và khuấy phản ứng này trong 30 phút ở 50°C và sau đó pha loãng bằng 5ml MeOH và sau đó tinh sạch bằng sắc ký pha đảo được biến đổi bằng axit axetic (0,05%) (30 đến 80%, nước/ACN). Este trung gian được sử dụng

không cần bước thao tác khác và hòa tan trong 2ml MeOH, 2ml THF, và xử lý bằng 1ml dung dịch chứa nước của KOH nồng độ 1N (1,0mmol). Sau khi gia nhiệt dung môi đồng nhất đến 60°C trong 30 phút, làm mát phản ứng đến nhiệt độ phòng, làm dừng bằng AcOH (17N, xấp xỉ 0,06ml) đến khoảng pH = 6. Pha loãng phản ứng bằng 30ml etyl axetat, súc rửa bằng 2x 5ml nước, và cô đặc một phần phân đoạn etyl axetat để thu axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,06-10,01 (m, 1H), 8,46-8,40 (m, 1 H), 7,82-7,78 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,24-3,90 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 6H), 1,09-1,02 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 541,2 /542,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 5

Axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic (Hợp chất 37)

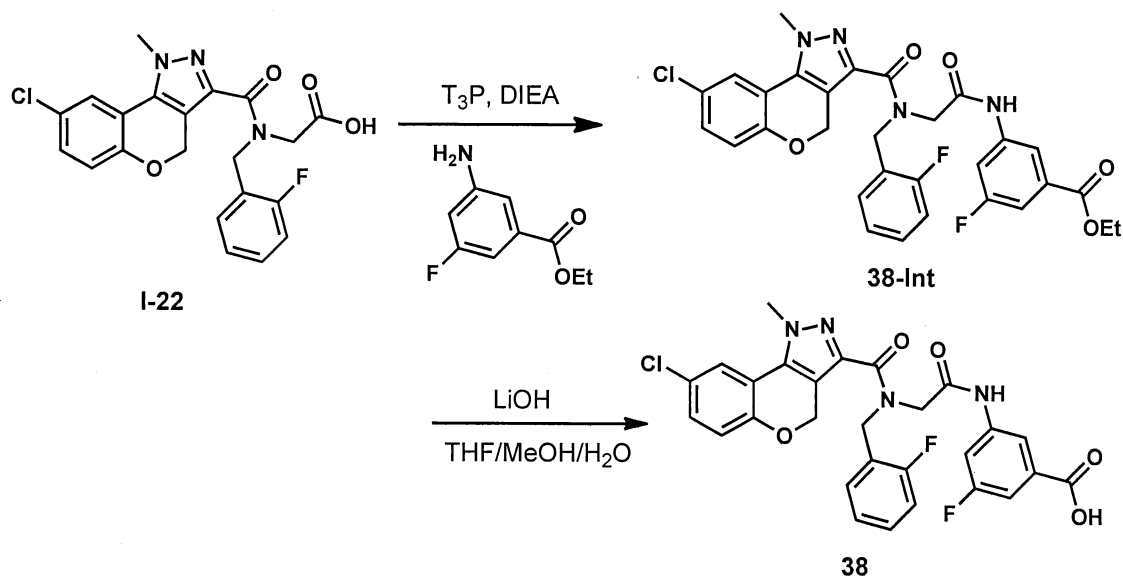


Điều chế axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc thế methyl 3-(2-((xyclopentylmetyl)amino)axetamido)benzoat (I-71) thay vì methyl 3-(2-((xyclopentylmetyl)amino)axetamido)-4-flobenzoat(I-70). ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,66 (br s, 1H), 10,18-10,14 (m, 1H), 8,23 (xấp xỉ d, J = 10,0Hz, 1 H), 7,89-7,12 (m, 5 H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,35-5,25 (m, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,72 (br s,

2H), 4,43 (br s, 1H), 4,14-4,00 (m, 3H), 1,99-0,96 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 523,2 /525,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 6

Axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoic (Hợp chất 38)



Bước 1

Thêm T₃P (50% trọng lượng trong EtOAc, 0,5ml) vào hỗn hợp của axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-22) (0,032mmol), DIEA (0,16mmol) và etyl 3-amino-5-flobenzoat (0,05mmol) trong EtOAc (0,5ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tinh sạch bằng HPLC để thu etyl 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoat (38-Int). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9,38 – 8,71 (m, 1H), 7,95 – 7,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,14 (td, J = 1,1, 7,5Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,7Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,08 – 4,81 (m, 1H), 4,67 – 4,47 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,1Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1Hz, 3H). MS (m/z): 595,1 (M+H)⁺.

Bước 2

Hòa tan etyl 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoat (38-Int) (8mg, 0,0134mmol) trong THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5,0ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (0,08mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và axit hóa đến độ pH = 3,0 bằng cách bổ sung dung dịch HCl nồng độ 3N để thu axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoic ở dạng chất rắn. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10,59 – 10,47 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 5,51 – 4,13 (m, 9H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 567,0 (M+H)⁺.

Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 6 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
39		MS (m/z): 563,1 (M+H) ⁺ ; r.t. = 1,886

Ví dụ 7

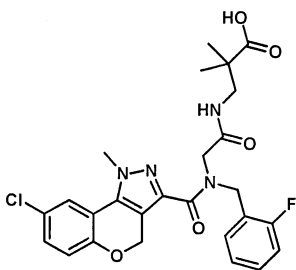
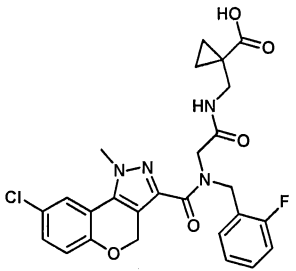
Axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoic (Hợp chất 40)

Thêm etyl 3-amino-2-metylpropanoat (0,22mmol) vào hỗn hợp của axit 2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetic (I-22) (0,15mmol), DIEA (0,45mmol) và HATU (0,18mmol) trong DMF (1ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó pha loãng phản ứng bằng 20ml nước và chiết bằng EtOAc (20ml, hai lần). Rửa các lớp hữu cơ gộp lại bằng H₂O và nước muối liên tiếp, sấy trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc để thu sản phẩm thô mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (0-80% EtOAc trong hexan) để thu etyl 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoat (40-Int). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,47 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 2,4, 8,7Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 3,8, 7,5Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,2Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7Hz, 1H), 5,60 – 4,74 (m, 5H), 4,25 – 3,89 (m, 6H), 3,62 – 3,39 (m, 1H), 3,40 – 3,24 (m, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 1,23 – 1,14 (m, 6H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 543,1 (M+H)⁺.

Hòa tan etyl 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoat (40-Int) (0,125mmol) trong THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 5,0ml) và sau đó thêm LiOH monohydrat (0,75mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện

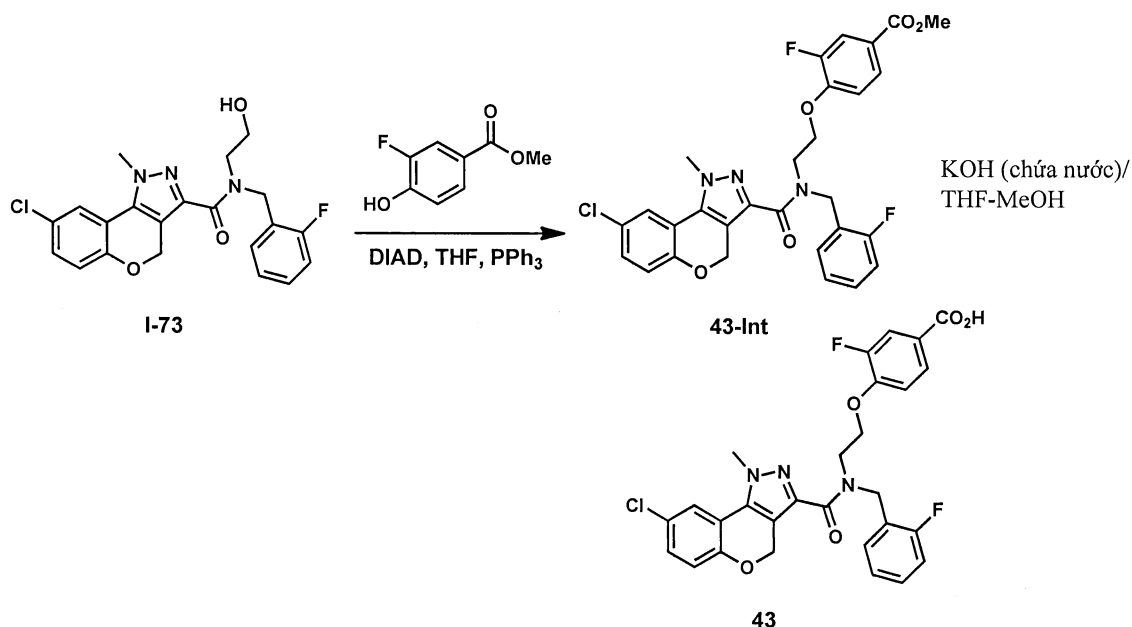
chân không sau đó thêm nước (5ml) và axit hóa đến độ pH = 3,0 bằng cách bổ sung dung dịch HCl nồng độ 3N để thu axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoic. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,26 (s, 1H), 8,10 – 7,99 (m, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 5,43 – 3,89 (m, 9H), 3,32 – 3,06 (m, 2H), 1,06 – 0,97 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 515,0 (M+H) $^+$.

Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 7 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
41		^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7,35 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 5,45 – 3,93 (m, 9H), 3,33 – 3,19 (m, 2H), 1,15 – 1,05 (m, 6H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 529,1 (M+H) $^+$.
42		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 5,42 – 5,26 (m, 3H), 4,66 – 4,55 (m, 2H), 4,19 – 3,89 (m, 4H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 1,03 – 0,73 (m, 4H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 527,3 (M+H) $^+$.

Ví dụ 8

Axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic (Hợp chất 43)



Bước 1

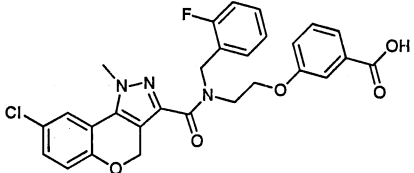
Thêm THF (7ml) và metyl 3-flo-4-hydroxybenzoat (0,88mmol), triphenyl phosphin rắn (0,90mmol) vào 8-clo-N-(2-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamit (I-73) (0,45mmol), làm lạnh dung dịch thu được đến 0°C và cuối cùng là thêm từng giọt DIAD (diisopropyl azodicarboxylat) (0,20ml, dung dịch gốc trên thị trường Aldrich™ được giữ ở hàm lượng 95% khối lượng/khối lượng, 0,96mmol). Duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng ở 0°C trong 10 phút, sau đó, làm ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 20 min. Sau đủ 1 giờ ở nhiệt độ phòng, pha loãng phản ứng bằng THF (5ml), lọc, và tinh sạch trực tiếp bằng sắc ký pha đảo biến đổi bằng TFA (0,05%) (40 đến 90%, nước/ACN). Giảm thể tích tất cả các phân đoạn đến khô trong điều kiện chân không và được tự do hóa bazơ sử dụng cacbonat được cố định bằng polyme (cột cartridge SPE-CO3H Varian, 0,90 tải phần lớn bằng chất di động MeOH, 10ml) để thu chất trung gian metyl etyl ở dạng chất bột màu trắng đục (43-Int). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,78-7,69 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,42-7,38(m, 3H), 7,18 (xấp xỉ dt, J = 12,3, 8,0Hz, 3H), 7,04 (xấp xỉ d, J = 8,0Hz,

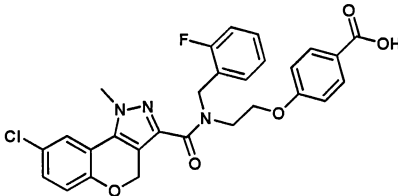
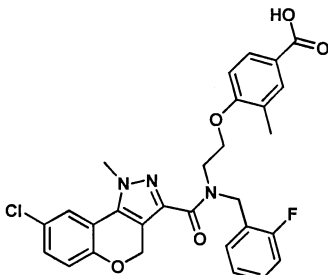
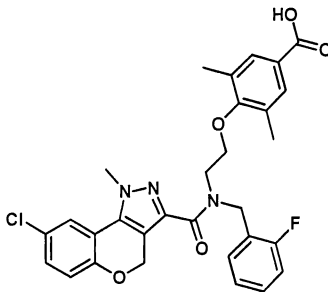
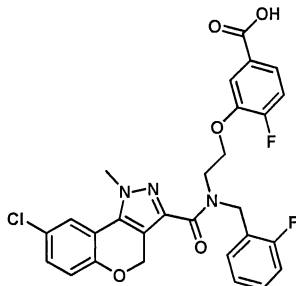
1H), 5,40-5,35 (m, 2H), 5,29 (br s, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H) 3,73 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 568,2/570,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

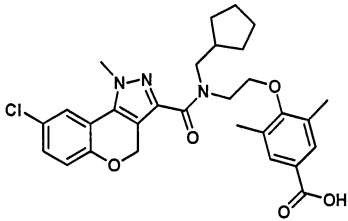
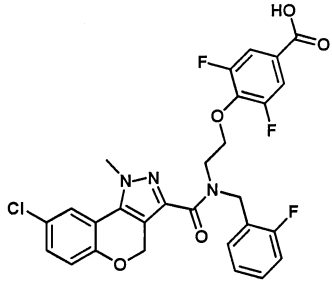
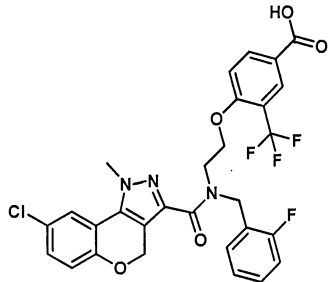
Bước 2

Tạo ra este, metyl 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoat (43-Int), theo bước trước đó, sau đó hòa tan trong THF (10ml), MeOH (2ml), và KOH nồng độ 1M (2,0mmol). Gia nhiệt dung dịch đồng nhất thu được đến 60°C trong 2 giờ. ở thời điểm đó làm mát phản ứng trở lại nhiệt độ phòng, làm dừng bằng 0,12ml AcOH (2mmol, đến độ PH-6 sử dụng giấy chỉ thị vạch 4 màu Whatman để giám sát). Sau đó pha loãng phản ứng bằng nước (20ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Rửa tiếp dịch chiết hữu cơ bằng nước (2 x 15ml). Loại bỏ dung dịch chứa phần chiết hữu cơ đến khô và tạo kết tủa từ MeOH/nước (10ml, 9:1) để thu axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,51 (br s, 1H), 7,89-7,19 (m, 9H), 7,07 (dd, J = 1,7, 8,7Hz, 1H), 5,30-5,15 (m, 3H), 4,85 (br s, 1H), 4,43-4,18 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 554,1/556,1 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 8 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
44		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,56 (br s, 1H), 7,79-7,10 (m, 10 H), 7,06 (dd, J = 1,7, 8,7Hz, 1H), 5,40-5,25 (m, 3H), 4,82 (br s, 1H), 4,33-4,13 (m, 3H), 4,04 (br s, 3H), 3,75 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z):

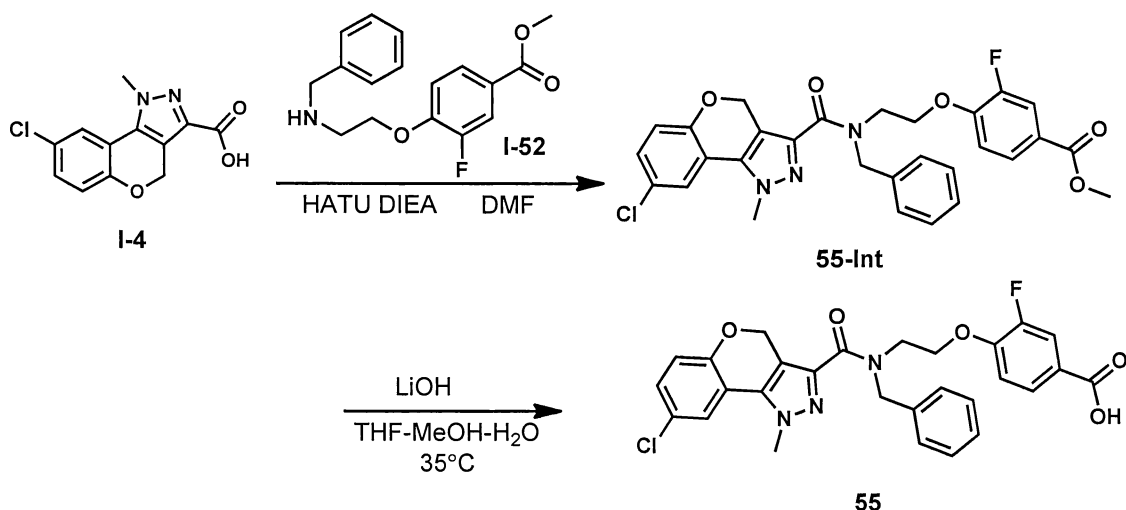
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
		536,1 /538,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
45		MS (m/z): 536,2 /538,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t.=1,608
46		MS (m/z): 550,2 /552,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t. =1,632
47		MS (m/z): 564,2 /566,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t. =1,759
48		MS (m/z): 554,2 /556,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t. =1,750

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
49		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,50 (br s, 1H), 7,82 (xấp xỉ d, J = 8,0Hz, 1H), 7,75 (br s, 2H), 7,30 (xấp xỉ d, J = 8,0Hz, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 2H), 4,30 (br s, 1H), 4,22-3,88 (m, 6H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02(s, 3H), 1,69-1,38 (m, 6 H), 1,24-1,15 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 538,1 /540,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
50		MS (m/z): 572,2 /574,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t. =1,690
51		MS (m/z): 604,3 /606,3 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t. =1,760

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
52		^1H NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 7,59-7,15 (m, 9H), 6,78-6,73 (m, 1H), 5,38-5,24 (m, 3H), 4,85 (br s, 1H, bị che khuất một phần), 4,42-4,21 (m, 3H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,69 (xấp xỉ t J = 8,2Hz, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 554,1 /556,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (mô hình đồng vị clo).
53		MS (m/z): 556,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; r.t. =1,650
54		^1H NMR (400MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 7,52-6,83 (m, 10H), 5,38-5,20 (m, 3H), 4,83 (br s, 1H), 4,43-3,87 (m, 7H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 538,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 9

Axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic (Hợp chất 55)



Bước 1

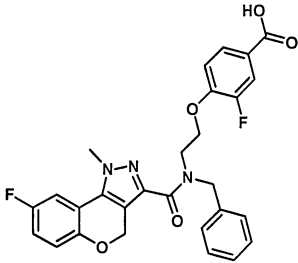
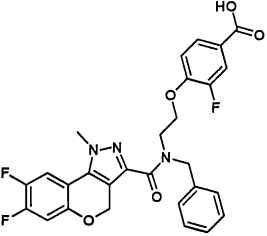
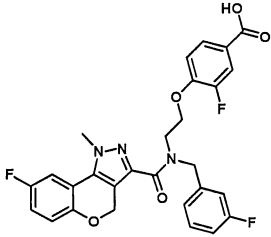
Thêm HATU (0,18mmol), DIEA (0,48mmol) và methyl 4-(2-(benzylamino)ethoxy)-3-flobenzoat (I-52) (0,16mmol) vào dung dịch chứa axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (0,16mmol) trong DMF khan (1ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng hoàn thành (2 giờ). Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (10ml) và chiết bằng etyl axetat (20ml x 3). Rửa pha hữu cơ bằng HCl nồng độ 1N, nước, nước muối, sấy trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Nghiền nhỏ sản phẩm thô bằng MeOH để thu methyl 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethoxy)-3-flobenzoat ở dạng chất rắn màu trắng (55-Int). MS (m/z): 550,1/552,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (mô hình đồng vị clo).

Bước 2

Xử lý huyền phù của axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethoxy)-3-flobenzoic (61-int) (20mg, 0,036mmol) trong dung dịch THF - MeOH - H_2O tỷ lệ 3 : 2 : 1 (2ml) bằng dung dịch nồng độ 6M của LiOH (100 uL) và khuấy hỗn hợp thu được ở 35°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn (3 giờ). Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong nước và thêm axit axetic 50% cho đến độ pH 5 ở điểm mà chất rắn màu trắng được phân tách ra. Thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy trong chân không cao để thu axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-

dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-fluorobenzoic. ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,75 – 6,98 (m, 11H), 5,44-5,30 (m, 5H), 4,45 – 3,99 (m, 6H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 536,2/538,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (mô hình đồng vị clo).

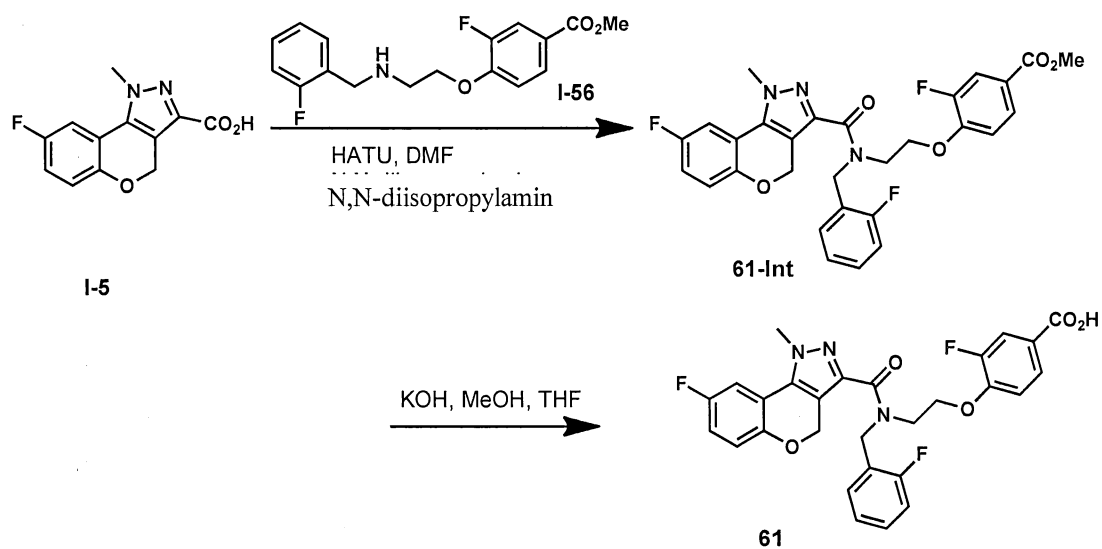
Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 9 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
56		MS (m/z): 520,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); r.t. =1,636
57		MS (m/z): 538,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); r.t. =1,628
58		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,75 – 7,03 (m, 11H), 5,41 – 5,26 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 3H), 4,20 – 3,98 (m, 4H), 3,82 – 3,65 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 538,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
59		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,85 – 7,07 (m, 10H), 5,43 – 5,26 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 3H), 4,14 – 3,96 (m, 4H), 3,79 – 3,68 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 556,1 (M+H) $^+$
60		MS (m/z): 554,1/556,1 (M+H) $^+$ (mô hình đồng vị clo); r.t. = 1,667

Ví dụ 10

Axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic (Hợp chất 61)



Bước 1

Thêm HATU (0,22mmol) vào hỗn hợp của axit 8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno [4,3-c]pyrazol-3-carboxylic (I-5) (0,20mmol), N,N-diisopropylamin (0,44mmol) và DMF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 20 phút, thêm amin (I-56) (0,20mmol) trong DMF (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 hr ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng H₂O (10ml) và EtOAc (10ml), phân tách các lớp, và rửa lớp H₂O bằng EtOAc (x2, 10ml). Rửa dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng H₂O (10ml), nước muối (10ml), và sau đó, sấy (MgSO₄). Sau khi loại bỏ dung môi, tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký (tải rắn, silica gel, 0-60% EtOAc/hexan) để thu methyl 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoat (61-Int) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,84 – 7,64 (m, 2H), 7,43 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,87 (m, 3H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 5,50 – 5,43 (m, 2H), 5,30 (s, 3H), 5,01 – 4,94 (m, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,09 – 4,06 (m, 3H), 3,91 – 3,84 (m, 2H).

Bước 2

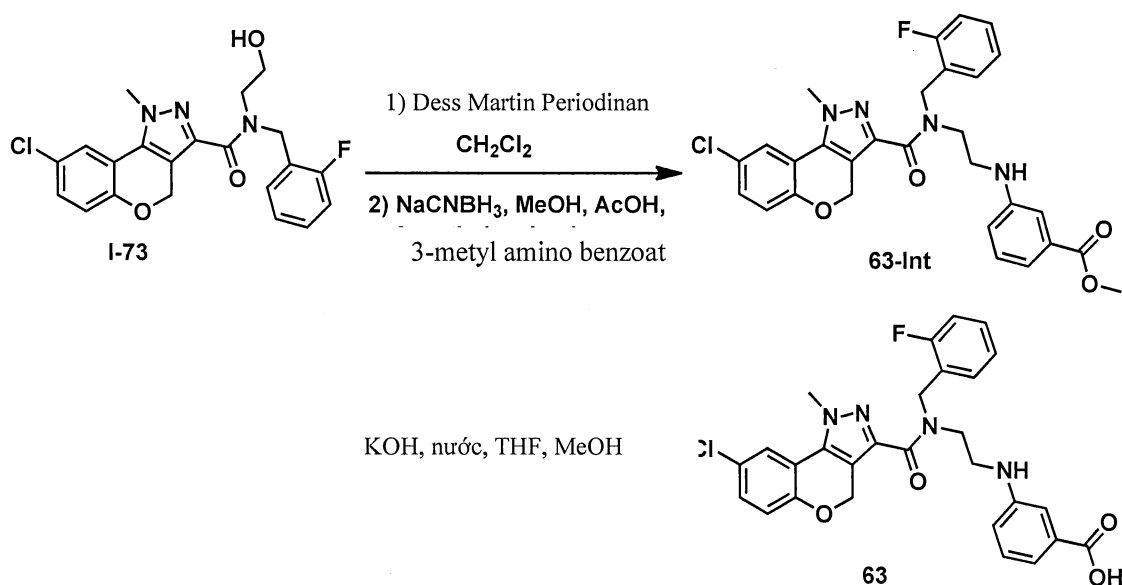
Thêm KOH (1,0M trong H₂O, 1,0mmol) vào dung dịch chứa methyl 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy) benzoat (61-Int) (0,2mmol) trong THF (4,0ml) và MeOH (1,0ml) và khuấy dung dịch ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch), pha loãng sản phẩm thô bằng nước (10ml) và axit hóa dung dịch bằng axit axetic (đến pH ~5). Thu kết tủa màu trắng tạo thành bằng cách lọc chân không, rửa bằng H₂O (20ml), và sấy qua đêm trên chân không cao để thu axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno [4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,75 – 7,64 (m, 1H), 7,57 – 7,01 (m, 9H), 5,51 – 5,23 (m, 3H), 4,89 – 4,80 (m, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 3H), 4,13 – 3,98 (m, 3H), 3,83 – 3,72 (m, 1H). MS (m/z): 538,2 (M+H)⁺. Hỗn hợp các chất đồng phân quay.

Điều chế hợp chất sau theo quy trình mô tả trong Ví dụ 10 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
62		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 7,82 – 7,12 (m, 9H), 5,51 – 5,24 (m, 3H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,30 (m, 3H), 4,11 – 3,96 (m, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 1H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 556,2 (M+H) ⁺ .

Ví dụ 11

Axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic (Hợp chất 63)



Bước 1

Nạp 8-clo-N-(2-flobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamit (I-73) (0,10mmol) và CH₂Cl₂ (10ml) vào ống phản ứng dung tích 40ml, sau đó thêm Dess-Martin Periodinan có trên thị trường (Sigma-Aldrich, 1,1,1-tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on, 0,20mmol) và được đệm bằng natri bicacbonat rắn (0,20mmol). Khuấy nhanh huyền

phù màu trắng sữa trong 2 giờ và sau đó pha loãng trực tiếp phản ứng bằng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước (3x 15ml). Cô đặc dịch chiết hữu cơ tạo thành để thu sản phẩm (trong chân không) và sử dụng trực tiếp mà không trì hoãn hoặc không cần tiến hành bước xử lý khác. Hòa tan phần thu được trong MeOH/AcOH tỷ lệ 9:1 (5ml) và xử lý bằng metyl-3-amino benzoat (0,40mmol). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. và sau đó xử lý bằng natri xyanobohydrua (1,0mmol, từng phần trong hơn 30 phút) sau đó, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước (3 x 25ml). Cô đặc phần chiết hữu cơ thu được trong chân không và sau đó trực tiếp tiến hành sắc ký pha đảo sử dụng nước/ACN (35 đến 80 %) biến đổi bằng TFA (0,05 %). Giảm thể tích tất cả các phân đoạn đến khô trong điều kiện chân không và làm đối tượng cho quá trình bazơ tự do sử dụng cacbonat được cố định bằng polyme (cột cartridge SPE-CO₃H Varian, 0,90 tải phần lớn bằng chất di động MeOH, 10ml) để thu metyl 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino) benzoat (63-Int) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, *d*₄-MeOH): δ 7,48-7,19 (m, 8H), 7,03-6,92 (3H), 7,18 (xấp xỉ d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,62 (xấp xỉ dt, *J* = 12,2, 8,0Hz, 1H), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,83 (br s, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,0Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,38 (t, *J* = 5,0Hz, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (*m/z*): 549,2/551,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

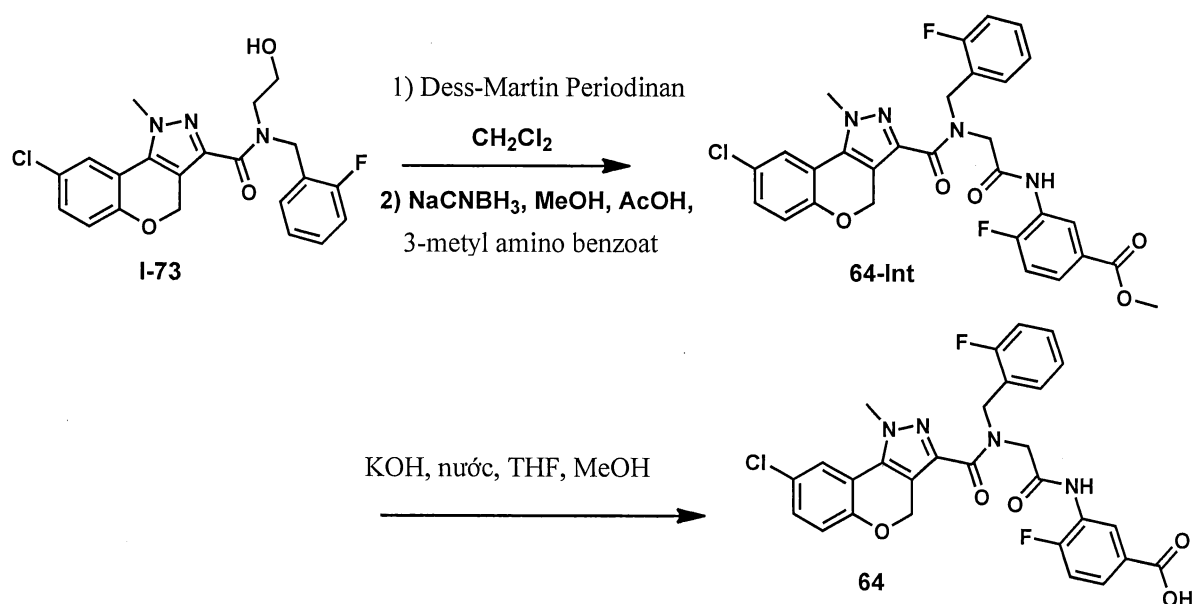
Bước 2

Hòa tan metyl 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido) axetamido)benzoat (63-Int) (0,075mmol) trong THF (3ml), MeOH (2ml), và KOH nồng độ 1M (1,0mmol). Gia nhiệt dung dịch đồng nhất thu được đến 60°C trong 2 giờ. Ở thời điểm này, làm mát phản ứng trở lại nhiệt độ phòng, làm dừng bằng AcOH (1,2mmol, đến pH=6 sử dụng giấy chỉ thị vạch 4 màu Whatman để giám sát). Sau đó pha loãng phản ứng bằng nước (5ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 20ml). Rửa tiếp dịch chiết hữu cơ bằng nước (2 x 5ml). Loại bỏ dung dịch chứa phần chiết hữu cơ đến khô và tạo kết tủa từ MeOH/nước (3ml, 9:1) để thu axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino) benzoic ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, *d*₄-MeOH): δ 7,48-7,10 (m, 7 H), 7,02-6,90 (m, 3H), 6,61 (br d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,40-5,20

(m, 2H), 4,80 (br s, 2H), 4,21 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 3,91 (br s, 3H), 3,38 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 535,2 /537,2 ($M+H$)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 12

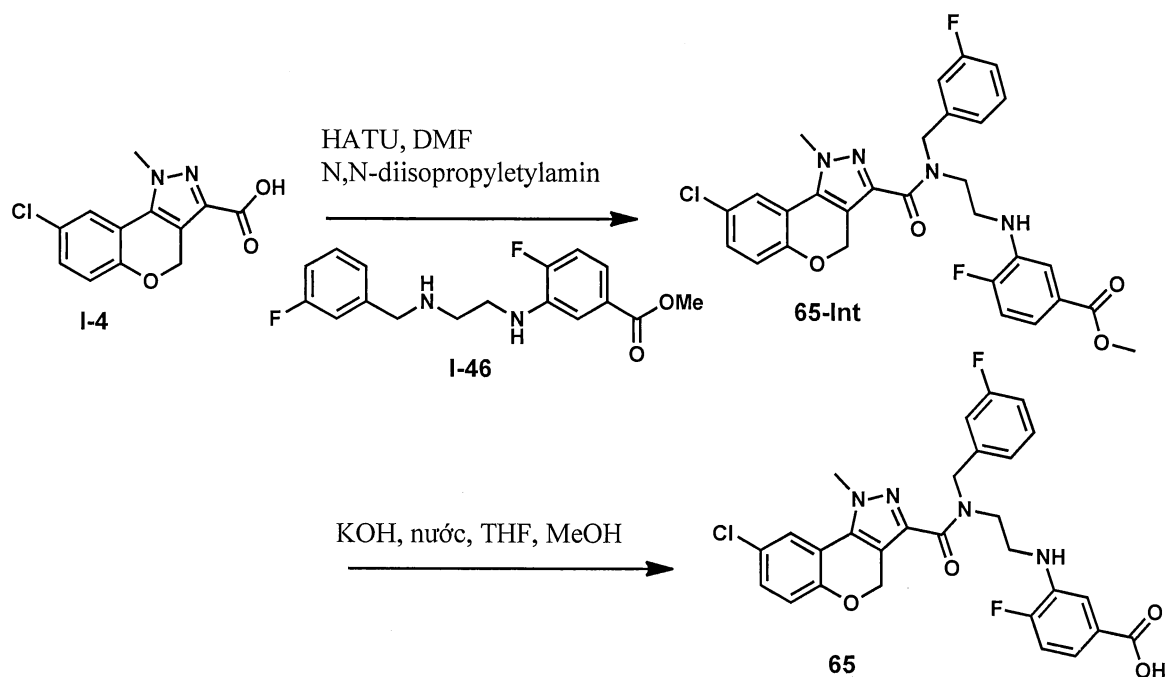
Axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic (Hợp chất 64)



Điều chế axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3 cho axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic, sử dụng metyl 3-amino-4-flobenzoat thay thế cho metyl-3-amino benzoat trong bước 1. MS (m/z): 567,2/569,1 ($M+H$)⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t.= 1,734.

Ví dụ 13

Axit 3-(((2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic (Hợp chất 65)



Bước 1

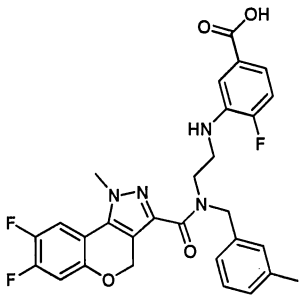
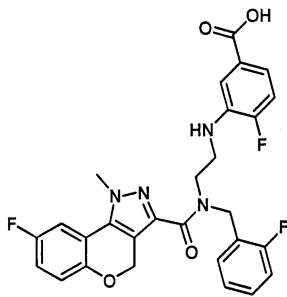
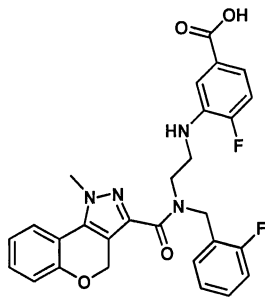
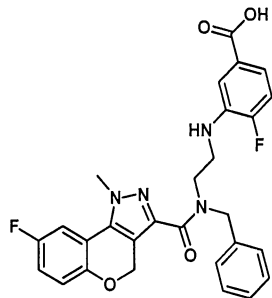
Thêm HATU (1,2mmol) vào hỗn hợp của axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (1,1mmol), Bazơ Hunigs (2,4mmol) và DMF (5ml). Thêm dung dịch chứa metyl 4-flo-3-((2-((3-flobenzyl)amino)etyl)amino) benzoat (I-46) (1,1mmol) trong DMF (3ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và etyl axetat. Phân tách các lớp và rửa pha nước bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng nước, nước muối, và sau đó, sấy trên MgSO_4 . Tinh sạch nguyên liệu này bằng sắc ký (silica, 0-60% etyl axetat/hexan) để thu metyl 3-((2-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoat (65-Int). ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,61 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 6,86 (m, 8H), 6,20 – 5,89 (m, 1H), 5,45 – 4,65 (m, 4H), 4,14 – 3,95 (m, 4H), 3,84 – 3,77 (m, 3H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H).

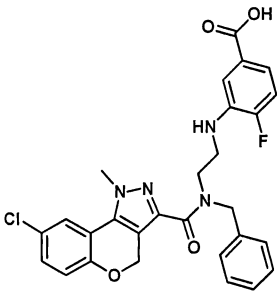
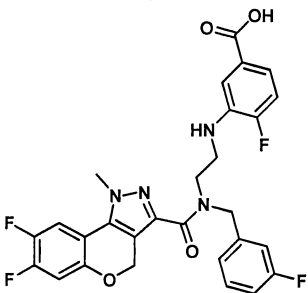
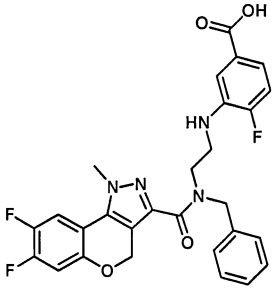
Bước 2

Thêm KOH nồng độ 1N (4mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-((2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoat (65-Int) (0,80mmol) trong THF (4ml) và MeOH (2ml) và khuấy dung dịch ở 50°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi và pha loãng sản phẩm thô bằng nước. Axit hóa dung dịch chứa nước bằng axit axetic (pH ~5) để thu hợp chất tiêu đề ở dạng kết tủa màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,61 – 6,76 (m, 10H), 6,21 – 5,77 (m, 1H), 5,46 – 3,94 (m, 9H), 3,56 – 3,38 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 537,2 (M+H)⁺.

Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 13 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

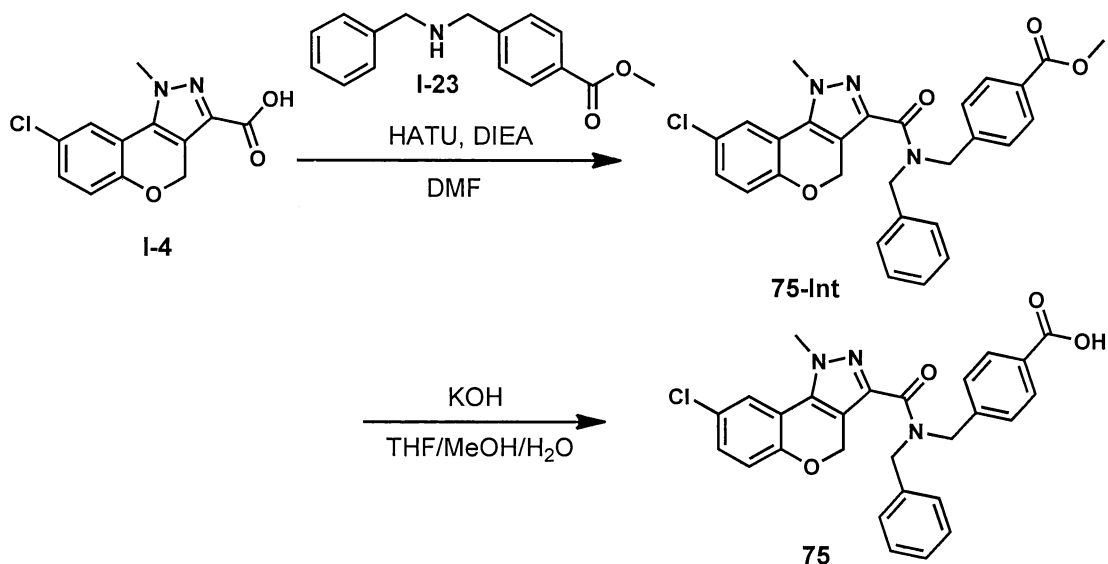
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
66		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,77 – 7,52 (m, 1H), 7,38 – 6,81 (m, 9H), 6,12 – 5,82 (m, 1H), 5,49 – 3,94 (m, 9H), 3,40 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 549,3/551,3 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
67		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,12 (m, 11H), 6,14 – 5,81 (m, 1H), 5,47 – 3,82 (m, 9H), 3,40 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 533,3 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
68		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,88 – 7,60 (m, 1H), 7,37 – 6,84 (m, 8H), 6,20 – 5,90 (m, 1H), 5,48 – 3,76 (m, 9H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 551,3 (M+H) $^+$.
69		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,56 – 6,75 (m, 10H), 5,93 (m, 1H), 5,43 – 5,09 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,20 – 3,90 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 16,7Hz, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 537,3 (M+H) $^+$.
70		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,77 – 6,72 (m, 11H), 6,09 – 5,81 (m, 1H), 5,41 – 5,21 (m, 2H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,26 – 3,86 (m, 5H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 519,2 (M+H) $^+$.
71		MS (m/z): 519,2 (M+H) $^+$; r.t = 1,812

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
72		MS (m/z): 535,1 /537,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t = 1,771
73		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,62 (br s, 1H), 7,92-7,23 (m, 7H), 6,89 (xấp xỉ d, J = 7,4Hz, 1H), 6,78 (xấp xỉ t, J = 7,8Hz, 1H), 5,58 (br s 1H, NH), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,89 (br s, 2H), 4,33-3,97 (m, 5H), 3,62-3,54 (m, 2H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 555,2 (M+H) ⁺ .
74		MS (m/z): 537,1 (M+H) ⁺ ; r.t = 1,698

Ví dụ 14

Axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic (Hợp chất 75)



Bước 1

Thêm HATU (43,1mmol) (Oakwood) vào dung dịch chứa axit 8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-4) (39mmol) và DIEA (15ml) (Aldrich) trong DMF (300ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 20 phút, thêm cẩn thận metyl 4-((benzylamino)metyl)benzoat (I-23) (39mmol) ở dạng dầu sau đó rửa bằng DMF (20ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên trên đá và lọc, súc rửa bằng H₂O (~200ml) kết tủa tạo thành. Hòa tan chất rắn trong DCM (~300ml), rửa bằng NaHCO₃ (sat.), H₂O và sấy (MgSO₄). Tinh sạch nguyên liệu thô bằng sắc ký (silica gel, nạp khô léo bằng nước súc rửa DCM, 10-100% EtOAc/Hexan) và sau khi loại bỏ dung môi, thu được chất dầu. Huyền phù hóa chất dầu trong EtOH (~100ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong khi tiến hành khuấy. Sau khi khuấy trong 1 hr, làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ phòng và lọc và súc rửa bằng EtOH lạnh (~50ml) chất rắn tạo thành. Cô đặc dịch lọc (máy hút dung dịch) và lặp lại quá trình tinh thể hóa để thu metyl 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoat. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,99 – 7,87 (m, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,45 – 7,22 (m, 8H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 5,48 – 5,41 (m, 2H), 5,30 – 5,21 (m, 2H), 4,64 – 4,55 (m, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 3H), 3,85 (s, 3H). MS (m/z): 502,0 /504,0 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Bước 2

Thêm kali hydroxit nồng độ 1,0M (53mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoat (17,5mmol) trong THF (56ml) và metanol (14ml) và gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, loại bỏ dung môi (máy hút dung dịch). Pha loãng sản phẩm thô bằng nước và axit hóa dung dịch chứa nước bằng axit axetic (đến độ pH ~6) để tạo ra kết tủa. Thu kết tủa bằng cách lọc chân không và sấy qua đêm trong chân không cao. Thu chất rắn và thêm EtOH (125ml). Khuấy hỗn hợp ở 85°C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn, súc rửa bằng EtOH lạnh (~75ml) và sấy qua đêm trong chân không cao để thu axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,42 – 7,20 (m, 8H), 7,12 – 6,97(m, 1H), 5,46 – 5,42 (m, 2H), 5,28 – 5,21 (m, 2H), 4,62 – 4,49 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z) 488,2/490,2 (M+H)⁺ (mô hình đồng vị clo).

Thêm metanol (400ml) vào hỗn hợp của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic (8,20mmol) và TRIS (8,20mmol). Gia nhiệt phản ứng đến 70°C trong 0,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, loại bỏ dung môi trong chân không. Siêu âm phần thu được trong diclometan (10ml) và cô đặc lần nữa. Sấy chất rắn màu trắng tạo thành trong điều kiện bơm chân không qua đêm. Tinh thể hóa nguyên liệu thô bằng cách tạo huyền phù sản phẩm chất rắn trong hỗn hợp tỷ lệ 4:1 của axetonitril và metanol (5ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ để thu muối TRIS của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic ở dạng kết tủa màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy (195,6 °C). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,78 – 7,64 (m, 1H), 7,41 – 7,19 (m, 8H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,25 – 5,14 (m, 2H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,18 – 4,03 (m, 3H), 3,39 (s, 7H).

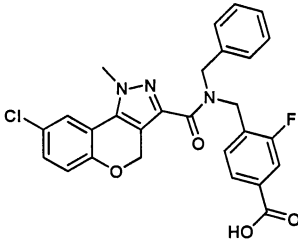
Trong một phương án, thêm axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic (30,6mmol) vào 150ml axeton để thu huyền phù màu trắng. Thêm dần dần 75ml dung dịch chứa nước meglumin (34mmol) vào huyền phù. Khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 4 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ để thu muối meglumin monohydrat của axit 4-

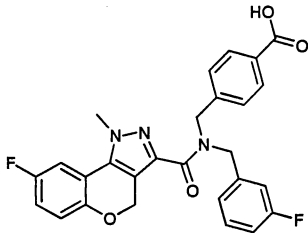
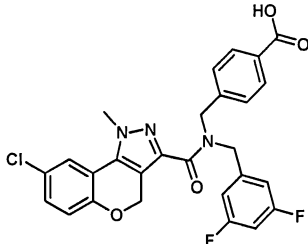
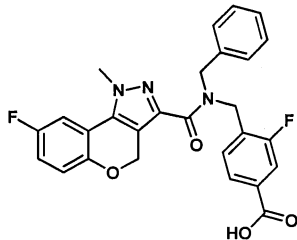
((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic ở dạng chất rắn màu trắng, loại nước ở khoảng 71°C được xác định bởi DSC.

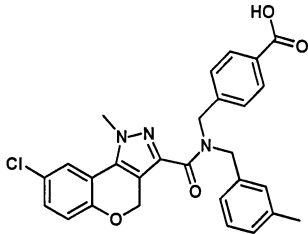
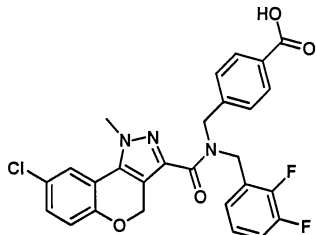
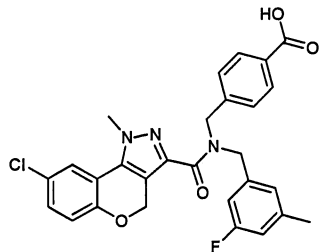
Theo phương án khác, gia nhiệt tiếp muối meglumin monohydrat nêu trên đến 80°C, độ ẩm tương đối là 0% trong lò trong 30 phút. thu được tinh thể rắn màu trắng có nhiệt độ nóng chảy (Tm bắt đầu nóng chảy) là 167,5 °C. Theo cách khác, thêm muối meglumin monohydrat của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic (0,1mmol) vào 1ml axeton/nước tỷ lệ 1:1 (thể tích/thể tích v/v). Cân bằng hóa hỗn hợp thu được ở 50°C trong một tuần để thu chất rắn màu trắng, loại nước ở khoảng 61°C được xác định bởi DSC.

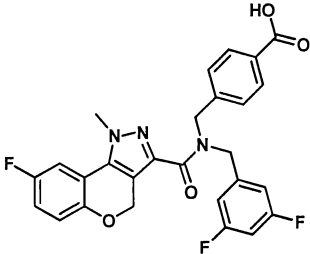
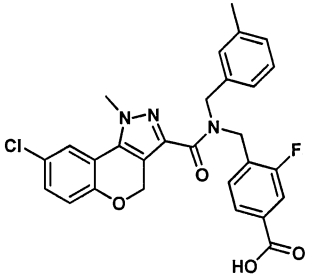
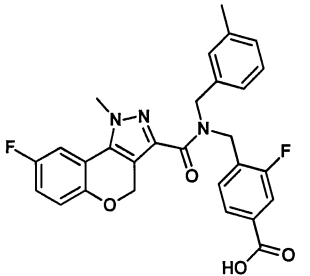
Theo một phương án khác, thêm metanol (100ml) vào axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic (4,1mmol) và bazơ meglumin (4,1mmol). Hồi lưu huyền phù thu được ở 80°C trong 24 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng để thu muối meglumin của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic ở dạng chất rắn màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy (180,6°C).

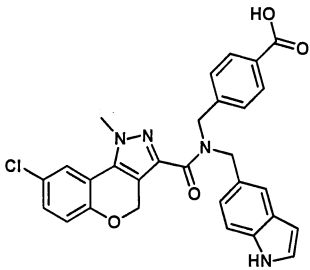
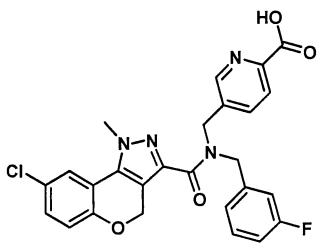
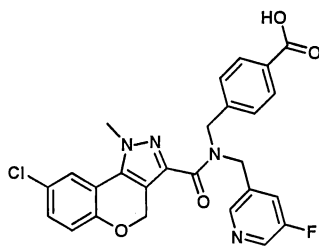
Điều chế các hợp chất sau theo các quy trình được mô tả trong Ví dụ 14 sử dụng các chất trung gian thích hợp.

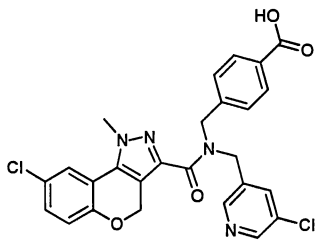
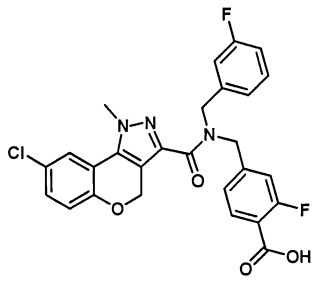
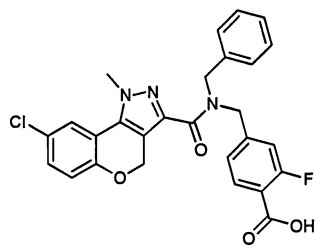
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
76		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 6H), 7,18 – 7,02 (m, 2H), 5,48 – 5,39 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,59 – 4,48 (m, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 506,2/508,2

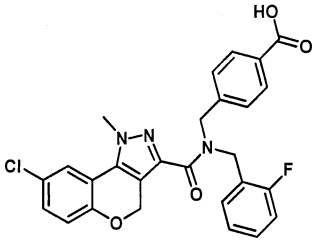
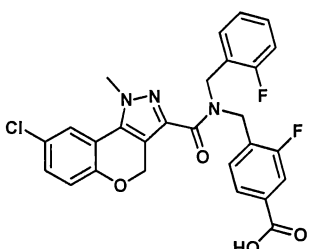
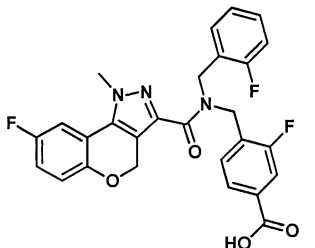
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
		$(M+H)^+$ (mô hình đồng vị clo).
77		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 – 7,02 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 5,33 – 5,22 (m, 2H), 4,67 – 4,55 (m, 2H), 4,15 – 4,05 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 490,2 $(M+H)^+$.
78		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 5,44 (s, 2H), 5,28 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,13 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 524,2/526,2 $(M+H)^+$ (mô hình đồng vị clo).
79		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 6H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 5,42 – 5,37 (m, 2H), 5,33 – 5,27 (m, 2H), 4,65 – 4,59 (m, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 490,2 $(M+H)^+$.

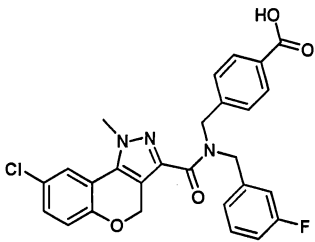
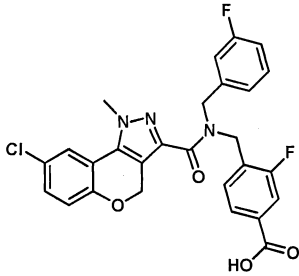
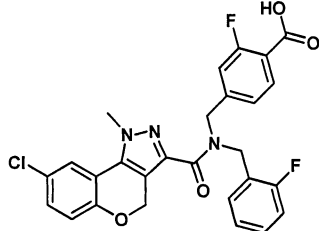
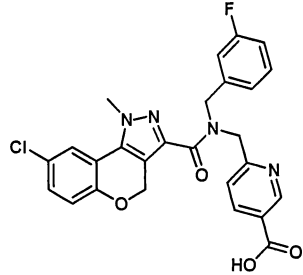
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
80		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,94 – 7,88 (m, 2H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 4H), 5,47 – 5,41 (m, 2H), 5,28 – 5,17 (m, 2H), 4,62 – 4,51 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 502,2/504,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
81		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 4H), 7,22 – 7,00 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,39 – 5,31 (m, 2H), 4,74 – 4,60 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 524,2/526,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
82		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 4H), 7,22 – 7,00 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 5,39 – 5,31 (m, 2H), 4,74 – 4,60 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 520,2/522,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).

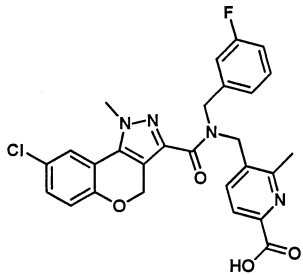
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
83		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,90 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 – 6,91 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 5,37 – 5,19 (m, 2H), 4,72 – 4,52 (m, 2H), 4,12 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 508,2 (M+H) ⁺ .
84		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 4H), 5,48 – 5,39 (m, 2H), 5,34 – 5,18 (m, 2H), 4,67 – 4,46 (m, 2H), 4,21 – 3,90 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 520,2/522,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
85		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,79 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,02 (m, 6H), 5,43 – 5,34 (m, 2H), 5,34 – 5,21 (m, 2H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 4,20 – 3,94 (m, 3H), 2,27 (s, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 504,2 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
86		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,22 – 11,02 (m, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,76 – 7,66 (m, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 6H), 7,10 – 6,99 (m, 9,8, 2H), 6,43 – 6,37 (m, 1H), 5,51 – 5,41 (m, 2H), 5,31 – 5,16 (m, 2H), 4,66 – 4,54 (m, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 527,2 (M+H) ⁺ .
87		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8,65 – 8,53 (m, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,19 – 7,04 (m, 4H), 5,47 – 5,40 (m, 2H), 5,34 – 5,27 (m, 2H), 4,70 – 4,61 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 507,2 (M+H) ⁺ .
88		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8,50 – 8,44 (m, 1H), 8,43 – 8,32 (m, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 5,48 – 5,24 (m, 4H), 4,73 – 4,59 (m, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 507,1 (M+H) ⁺ .

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
89		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 8,53 – 8,40 (m, 2H), 7,93 – 7,68 (m, 4H), 7,46 – 7,30 (m, 3H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 5,48 – 5,22 (m, 4H), 4,74 – 4,57 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 523,2 (M+H) ⁺ .
90		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7,82 (dd, J = 8,1, 17,0Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,5, 6,6Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (ddd, J = 7,8, 22,1, 26,9Hz, 6H), 5,44 (d, J = 4,6Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,12 (d, J = 15,7Hz, 3H). MS (m/z): 524,2/526,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
91		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,83 (dd, J = 7,9, 17,5Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 9,4Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 4,7, 12,1, 20,5Hz, 6H), 7,24 – 7,00 (m, 3H), 5,44 (d, J = 7,0Hz, 2H), 5,26 (d, J = 11,9Hz, 2H), 4,59 (d, J = 4,5Hz, 2H), 4,13 (d, J = 22,5Hz, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 506,2/508,2 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).

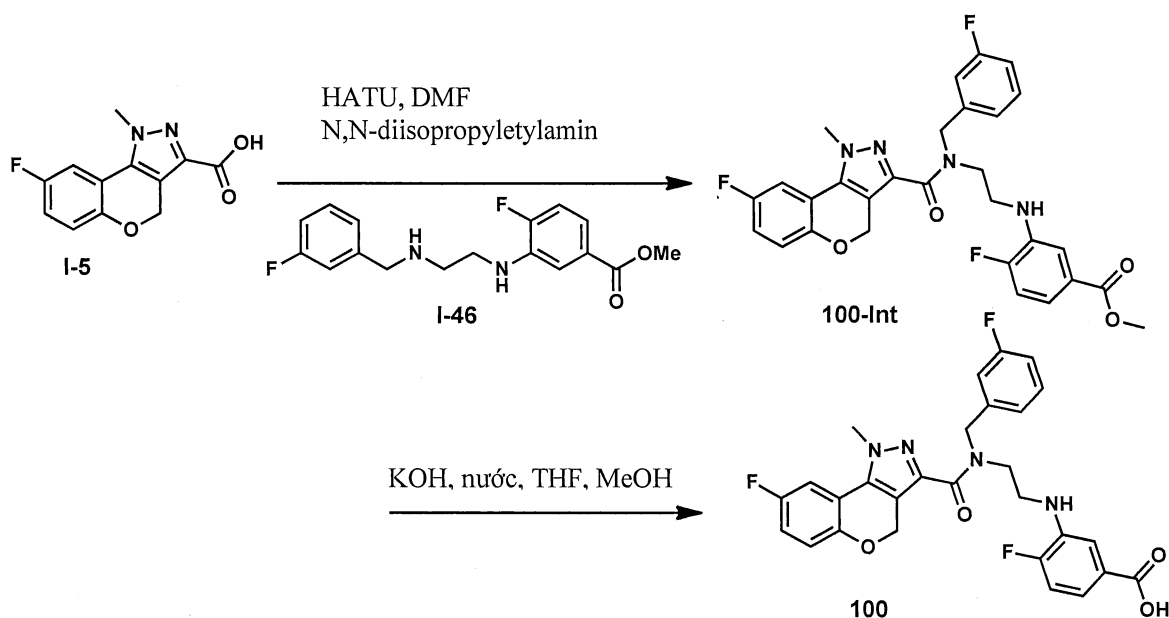
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
92		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,92 (xấp xỉ d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,46-7,22 (m, 5 H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 1,3, 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,42 (br s, 2H), 5,32 (br s, 2H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 506,1 /508,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (mô hình đồng vị clo).
93		MS (m/z): 524,1 /526,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (mô hình đồng vị clo). r.t = 1,709
94		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,03 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,8, 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28-7,11 (m, 4H), 7,02 (dd, $J = 1,9, 8,4\text{Hz}$, 1H), 5,33 (br s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H). MS (m/z): 508,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
95		MS (m/z): 506,1 /508,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t = 1,801
96		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,33 (m, 1H), 7,83 (xấp xỉ t, J = 7,9Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,24-7,01 (m, 4H), 5,38 (br s, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,06-4,00 (m, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 524,1 /526,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo).
97		MS (m/z): 524,1 /526,1 (M+H) ⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t = 1,751
98		¹ H NMR (400MHz, d ₄ -MeOH): δ 9,01 (br s, 1H), 8,42 (xấp xỉ t, J = 8,2Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,28-6,89 (m, 6H), 5,37-5,31 (m, 4H), 4,74 (br s, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H, các chất đồng phân quay NMe có thể nhìn thấy). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 507,1 /509,1 (M+H) ⁺

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu đặc điểm hóa
		(mô hình đồng vị clo).
99		^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,54 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,72-7,64(m, 1H), 7,54 (xấp xỉ dd, J = 1,5Hz, 7,8Hz, 1H), 7,39-7,22 (m, 2H), 7,19-7,08 (m, 3H), 6,98 (xấp xỉ d, J = 8,0Hz, 1H), 5,38 (xấp xỉ d, J = 10Hz, 2H), 5,24 (br s, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,13-3,97 (m, 3H), 2,45 (xấp xỉ d, J = 11,2Hz, 3H). Hỗn hợp các chất đồng phân quay. MS (m/z): 521,1 /523,1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$ (mô hình đồng vị clo).

Ví dụ 15

Axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic (Hợp chất 100)



Bước 1

Thêm HATU (1,2mmol) vào hỗn hợp của axit 8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-cacboxylic (I-5) (1,1mmol), Bazơ Hunigs (2,4mmol) và DMF (5ml). Thêm dung dịch chứa metyl 4-flo-3-((2-((3-flobenzyl)amino)etyl)amino)benzoat (I-46) (1,1mmol) trong DMF (3ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và etyl axetat. Phân tách các lớp và rửa pha nước bằng etyl axetat. Rửa dịch chiết hữu cơ gộp lại bằng nước, nước muối, và sau đó, sấy trên MgSO_4 . Tinh sạch nguyên liệu này bằng sắc ký (silica, 0-60% etyl axetat/hexan) để thu metyl 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoat (100-Int).

Bước 2

Thêm KOH 1N (4mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-

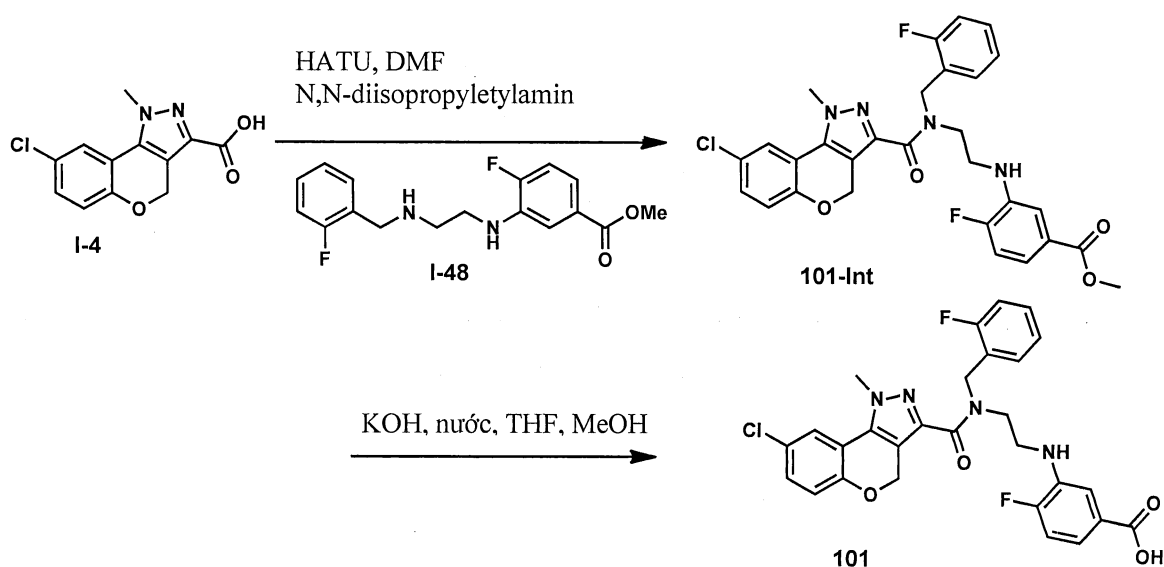
carboxamido)ethyl)amino)benzoat (100-Int) (0,80mmol) trong THF (4ml) và MeOH (2ml) và khuấy dung dịch ở 50°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi và pha loãng sản phẩm thô bằng nước. Axit hóa dung dịch chứa nước bằng axit axetic (pH ~5) để thu axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic ở dạng kết tủa màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7,61 – 7,26 (m, 2H), 7,20 – 6,82 (m, 9H), 6,11 – 5,81 (m, 1H), 5,43 – 4,70 (m, 4H), 4,15 – 3,94 (m, 4H), 3,53 (t, J = 6,6Hz, 1H), 3,44 – 3,39 (m, 2H). MS (m/z): 537,2 (M+H)⁺; r.t.=1,618; Phân tích nguyên tử: calcd. cho 0,50, C₂₈H₂₂F₃N₄O * 0,52 H₂O: C, 61,65; H, 4,43; N, 10,45; phát hiện: C:61,75; H:4,21;N:10,31,

Thêm axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic (7,5mmol) vào dung dịch chứa TRIS (7,5mmol) trong MeOH (400ml). Khuấy phản ứng này ở 60°C trong 30 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, loại bỏ dung môi và đồng sôi nguyên liệu thô với diclometan (2x). Tạo huyền phù chất rắn trong suốt thu được trong ethyl axetat (200ml). Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Thu chất rắn sản phẩm bằng cách lọc để thu muối TRIS của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic ở dạng chất rắn. Nhiệt độ nóng chảy (160 °C). ¹H NMR (600MHz, DMSO): δ 7,62 – 6,70 (m, 10H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,45 – 5,15 (m, 2H), 4,75-4,55 (m, 2H), 4,16 – 3,5 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 13H). Anal.Calcd đối với C₃₂H₃₄F₃N₅O₇ * 1,3 H₂O: C, 56,36; H, 5,42; N, 10,27 * 1 H₂O Phát hiện: C, 56,25; H, 5,29; N, 10,32.

Thêm dung dịch chứa L-arginin (0,20mmol) trong nước khử ion (3ml) vào dịch huyền phù axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethyl)amino)benzoic (0,20mmol) trong MeOH (12ml). Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 0,5 giờ và sau đó khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện chân không và tinh thể hóa nguyên liệu thô bằng cách tạo huyền phù sản phẩm chất rắn trong axetonitril (5ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ nữa để thu muối L-arginin của axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)ethyl)amino) benzoic ở dạng kết tủa màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy (161°C).

Ví dụ 16

Axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic (Hợp chất 101)



Điều chế axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 13 sử dụng các chất trung gian thích hợp. MS (m/z): 553,2 /555,2 ($M+H$)⁺ (mô hình đồng vị clo); r.t.=1,871.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt GST-FXR LBD của người

Thử nghiệm FXR HTRF là thử nghiệm hóa sinh đo tương tác giữa FXR và protein tác nhân đồng kích hoạt (SRC1). Tương tác được cảm ứng bởi phối tử với đo tương tác giữa protein tác nhân đồng kích hoạt là bước vô cùng quan trọng trong việc hoạt hóa phiên mã bởi FXR. Do đó, thử nghiệm này được thiết kế để đo hoạt tính chủ vận FXR của các hợp chất thử nghiệm.

Mua miền gắn kết phối tử của thụ thể Farnesoit X (FXR) của người (axit amin 193-472) được dung hợp với protein được tinh sạch nhờ glutathion S-transferaza (GST) (GST-FXR LBD) (Invitrogen). Tương tác phụ thuộc phối tử giữa GST-FXR

LBD và peptit có nguồn gốc từ chất đồng hoạt hóa thụ thể steroid -1 (SRC-1) được giám sát bằng sự chuyển năng lượng cộng hưởng từ huỳnh quang (FRET). Trộn GST-FXR LBD với peptit SRC-1 được đánh dấu biotin (Trình tự: Biotin-CPSSHSSLTERHKILHRLQEG -SPS-CONH₂, American Peptide) trong dung dịch đệm thử nghiệm (Tris·HCl nồng độ 50mM, pH 7,4, NaCl nồng độ 50mM, TCEP nồng độ 1mM và albumin huyết thanh bò 0,2%) và trải ra đĩa Proxi đen 384 giếng (Greiner Bio-On). Thêm các hợp chất thử nghiệm (trong dung dịch DMSO) và các chất phản ứng phát hiện (kháng thể được đánh dấu Cryptat kháng GST và thể liên hợp Streptavidin-XL665; CisBio) vào dung dịch đệm thử nghiệm chứa KF nồng độ 50mM. Ủ các đĩa ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 2,5 giờ trước khi đọc trên máy Envision (PerkinElmer) ở 665nm và 590nm. Kết quả thử nghiệm HTRF được tính toán từ tỷ số 665nm/590nm (tỷ số = $(A_{665nm}/A_{590nm}) \times 10^4$) và được biểu hiện trong $\Delta F\% = (\text{Tỷ số của mẫu} - \text{Tỷ số đối chứng âm}) / \text{Tỷ số đối chứng âm} \times 100$.

Đối chứng âm (không chứa Streptavidin-XL665) được chạy với mỗi thử nghiệm và là tín hiệu huỳnh quang nền. Chất chủ vận FXR tham chiếu, axit (E)-3-(2-clo-4-((3-(2,6-diclophenyl)-5-isopropylisoxazol-4-yl)methoxy)styryl)benzoic (Hợp chất GW4064), được có mặt trong mỗi thử nghiệm làm đối chứng dương. Hiệu quả của mỗi hợp chất thử nghiệm được so sánh với hiệu quả của GW4064. Ở mỗi nồng độ, hoạt tính tương đối của hợp chất thử nghiệm được biểu hiện là $\text{Đáp ứng}\% = (R_{\text{mẫu}} - R_{\text{DMSO}}) / (R_{\text{đối chứng âm}} - R_{\text{DMSO}})$, trong đó $R_{\text{mẫu}}$ là đáp ứng HTRF (biểu hiện trong $\Delta F\%$) của hợp chất thử nghiệm, $R_{\text{đối chứng dương}}$ là đáp ứng tối đa của GW4064 ở nồng độ bão hòa, và R_{DMSO} là đáp ứng của đối chứng DMSO. Các giá trị EC₅₀ được tính bằng cách sử dụng GraphPad Prism (Phần mềm GraphPad) sử dụng đường đồ thị hồi quy phi tuyến tính thích hợp ($\log(\text{chất chủ vận})$ với sự đáp ứng – độ dốc biến thiên (bốn tham số)).

Bảng 1 tóm tắt giá trị EC₅₀ của hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt GST-FXR LBD của người.

Bảng 1

Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR (HTRF) (μM)	Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR(HTRF) (μM)
1	0,0012	52	0,0026
2	0,0006	53	0,017
3	0,00051	54	0,021
4	0,00075	55	0,013
5	0,00080	56	0,040
6	0,0024	57	0,030
7	0,0010	58	0,022
8	0,0033	59	0,028
9	0,0036	60	n.d.
10	0,0017	61	0,089
11	0,0033	62	0,074
12	0,0054	63	0,0060
13	0,00080	64	0,00060
14	0,00084	65	0,007
15	0,00222	66	n.d.

Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR (HTRF) (μM)	Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR(HTRF) (μM)
16	0,0034	67	n.d.
17	0,0010	68	n.d.
18	0,0004	69	0,025
19	0,0005	70	0,081
20	0,0005	71	0,022
21	n.d.	72	0,0026
22	n.d.	73	0,020
23	n.d.	74	0,055
24	0,0032	75	0,006
25	0,0007	76	0,0096
26	n.d.	77	0,0079
27	0,0014	78	0,0083
28	0,00038	79	0,022
29	0,00067	80	0,016
30	0,00060	81	0,021
31	0,00047	82	0,012

Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR (HTRF) (μ M)	Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR(HTRF) (μ M)
32	0,00074	83	0,014
33	0,0015	84	0,018
34	0,0021	85	0,035
35	0,00077	86	0,012
36	0,033	87	0,028
37	0,024	88	0,015
38	0,0026	89	n.d.
39	0,0059	90	0,005
40	0,0086	91	0,0065
41	0,0040	92	0,014
42	0,0025	93	0,013
43	0,018	94	0,032
44	0,011	95	0,0035
45	0,015	96	0,0036
46	0,0032	97	0,017
47	0,00053	98	n.d.

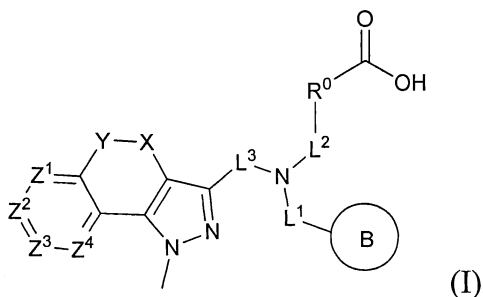
Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR (HTRF) (μM)	Hợp chất số	Thử nghiệm tương tác với tác nhân đồng kích hoạt FXR(HTRF) (μM)
48	0,061	99	0,029
49	0,017	100	0,024
50	0,011	101	0,0055
51	0,0098		

n.d. = không xác định được

Các ví dụ và phương án được mô tả ở đây được hiểu là chỉ cho mục đích minh họa và các biến đổi và thay đổi khác sau khi xem xét sáng chế này sẽ được đề xuất với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được bao gồm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*¹” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*²” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

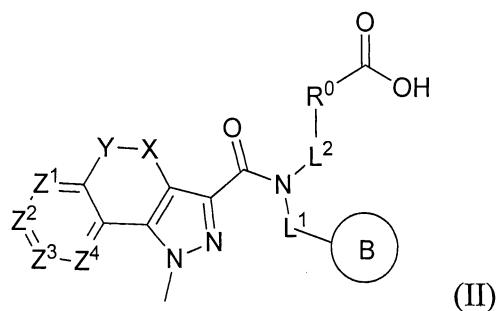
L^3 là $-C(O)-$;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl được thế halo;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl; trong đó vòng A là phenyl, pyridyl hoặc xyclopropyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ; vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và C_{3-7} xycloalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$ hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó "*" biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó $*^1$ biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó $*^2$ biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc được thế halo C_{1-6} alkyl;

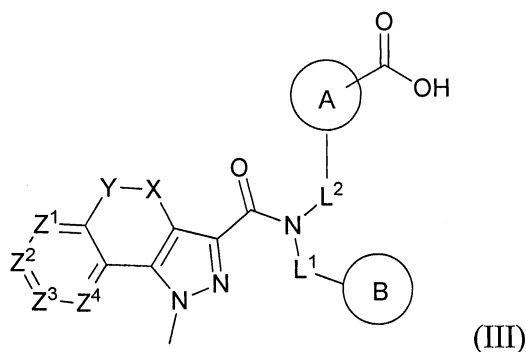
mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^0 được chọn từ

$*^3-CH_2C(CH_3)_2-$, $*^3-CH_2CH(CH_3)-$, và $*^3$ -xyclopropan-1,1,-diyl, trong đó $*^3$ biểu thị điểm gắn của R^0 với L^2 .

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

vòng A là phenyl hoặc pyridyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B được chọn từ phenyl, pyridyl, 1H-indolyl, và xyclopentyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

L^1 là $-(CR^4R^5)-$;

L^2 được chọn từ $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-CH(CH_3)C(O)NH-$, $^{*2}-CH_2C(O)NHCH_2-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

X là CH_2 ;

Y được chọn từ $-O-$, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ và $^{*}-O-CH_2-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 là CR^3 hoặc N;

Z^2 là CR^3 ;

Z^3 là CR^3 ;

Z^4 là CR^3 hoặc N;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halo, metyl, và triflometyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc metyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó L^2 được chọn từ $-(CH_2)-$, $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, $^{*2}-(CH_2)_2O-$, và $^{*2}-(CH_2)_2NH-$; trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, trong đó mỗi R^2 độc lập là flo hoặc metyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, flo, clo, và metyl.

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

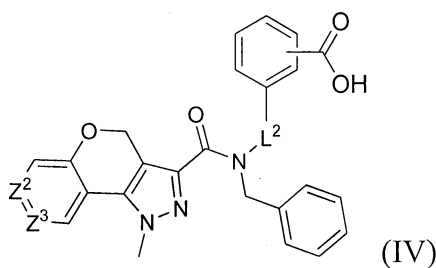
Z^1 được chọn từ CH, CF, CCH_3 , và N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ;

Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ; và

Z^4 là CH hoặc N.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó:

mỗi vòng phenyl còn tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 , trong đó R^2 là flo hoặc metyl;

L^2 được chọn từ $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, và $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 ; và

Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH_3 .

10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;

axit 4-flo-3-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;

axit 3-(2-(8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;

axit 4-flo-3-(2-(1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;

axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1,8-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1,6-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(7-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(7-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(6,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1,7-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1,6-dimetyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-6-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(7,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 4-flo-3-(2-(8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;

axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinolin-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 4-flo-3-(2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]quinolin-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit (S)-4-flo-3-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)propanamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-7-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 4-flo-3-(2-(N-(3-flobenzyl)-1,5,5-trimetyl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 4-flo-3-(2-(N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(N-benzyl-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(9-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;

axit 3-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-5-flobenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-metylbenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2-metylpropanoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit 1-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)metyl)xyclopropancarboxylic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic;
 axit N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-metylbenzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-dimetylbenzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-4-flobenzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(xyclopentylmetyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-dimetylbenzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-(triflometyl)benzoic;
 axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic;

axit 3,5-diflo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic;
 axit 4-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3,5-diflobenzoic;
 axit 4-(2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 4-(2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 4-(2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic;
 axit 4-(2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 4-(2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 3-flo-4-(2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)benzoic;
 axit 4-(2-(7,8-diflo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etoxy)-3-flobenzoic;
 axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic;
 axit 3-(2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)axetamido)-4-flobenzoic;
 axit 3-((2-(8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 3-((2-(8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 4-flo-3-((2-(8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic;
 axit 3-((2-(7,8-diflo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;

axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic;
 axit 4-flo-3-((2-(N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic;
 axit 3-((2-(N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 3-((2-(N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 3-((2-(7,8-diflo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 3-((2-(N-benzyl-7,8-diflo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;
 axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic;
 axit 4-((8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(3,5-diflobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((N-benzyl-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic;
 axit 4-((8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(2,3-diflobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(3-flo-5-metylbenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((N-(3,5-diflobenzyl)-8-flo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic;

axit 3-flo-4-((8-flo-1-metyl-N-(3-metylbenzyl)-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((N-((1H-indol-5-yl)metyl)-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 5-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)picolinic;
 axit 4-((8-clo-N-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-((5-chloropyridin-3-yl)metyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic;
 axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic;
 N-benzyl-N-(4-carbamoylbenzyl)-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamit;
 axit 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic;
 axit 3-flo-4-((8-flo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-3-flobenzoic;
 axit 4-((8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-2-flobenzoic;
 axit 6-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)nicotinic;
 axit 5-((8-clo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)-6-metylpicolinic;

axit 4-flo-3-((2-(8-flo-N-(3-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)benzoic; và

axit 3-((2-(8-clo-N-(2-flobenzyl)-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)etyl)amino)-4-flobenzoic;

hoặc muối được dụng của nó.

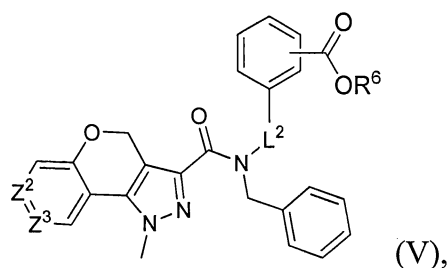
11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là muối TRIS của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là muối meglumin monohydrat của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

14. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là muối meglumin của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

15. Hợp chất có công thức (V):



trong đó mỗi vòng phenyl còn tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 , trong đó R^2 là flo hoặc metyl;

L^2 được chọn từ $-CH_2-$, $^{*2}-CH_2CH_2NH-$, $^{*2}-CH_2CH_2O-$, và $^{*2}-CH_2C(O)NH-$, trong đó “ *2 ” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

Z^2 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃;

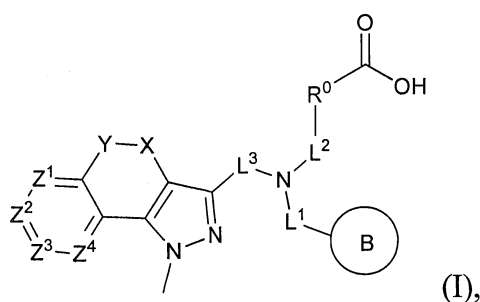
Z^3 được chọn từ CH, CF, CCl, và CCH₃; và

R^6 là C_{1-6} alkyl.

16. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, và chất mang dược dụng.

17. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, và chất điều trị bệnh thứ hai hữu dụng trong việc điều trị bệnh chứng ứ mật, bệnh ứ mật trong gan, bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen, bệnh ứ mật do dùng thuốc, bệnh ứ mật khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh viêm đường mật gây xơ gan mật nguyên phát (PSC), bệnh ứ mật trong gan tiến triển do di truyền (PFIC), bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), tổn thương ống dẫn mật do thuốc, sỏi túi mật, chai xơ gan, chai xơ gan do rượu, bệnh xơ hóa nang, tắc nghẽn ống mật, sỏi mật, chứng xơ gan, rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường, bệnh thận do tiểu đường, bệnh viêm loét, bệnh vàng da sơ sinh, phòng bệnh vàng da nhân não, bệnh tắc tĩnh mạch, chứng cao huyết áp tĩnh mạch cửa, hội chứng chuyển hóa, tăng cholesterol máu, phát triển quá mức vi khuẩn đường ruột, hoặc rối loạn chức năng cương dương.

18. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C₃₋₇ xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R²;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z¹, Z², Z³, và Z⁴ độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L¹ là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*¹” biểu thị điểm gắn của L¹ với N;

L² là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*²” biểu thị điểm gắn của L² với N;

L³ là $-C(O)-$;

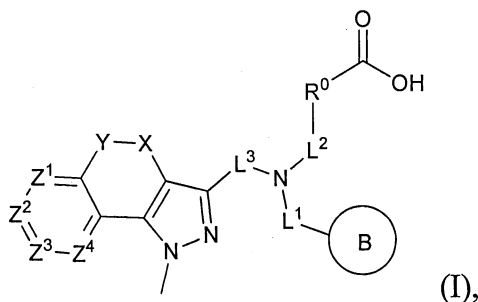
mỗi R² độc lập là halo, C₁₋₆ alkyl, hoặc được thế halo C₁₋₆ alkyl;

mỗi R³ độc lập là hydro, halo, hoặc C₁₋₆ alkyl;

R, R⁴ và R⁵ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl,

để điều trị tình trạng do FXR, trong đó tình trạng do FXR nêu trên là bệnh gan được chọn từ bệnh ứ mật trong gan, bệnh ứ mật cảm ứng bởi estrogen, bệnh ứ mật do dùng thuốc, bệnh ứ mật khi mang thai, bệnh ứ mật liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, bệnh ứ mật trong gan tiến triển do di truyền (PFIC), hội chứng Alagille, bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC), bệnh viêm đường mật gây xơ gan nguyên phát, chứng thải ghép gan tiêu biến ống mật, bệnh vật chủ chống lại bộ phận ghép do ghép gan, bệnh xơ nang gan, bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh gan do rượu, và bệnh gan liên quan đến dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa; hoặc bệnh đường tiêu hóa được chọn từ hội chứng hấp thu kém axit mật, bệnh viêm dạ dày do trào ngược dịch mật, và bệnh viêm ruột.

19. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*1” biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*2” biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

L^3 là $-C(O)-$;

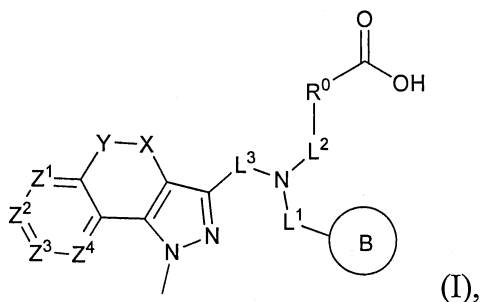
mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc được thế halo C_{1-6} alkyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R , R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

để điều trị tình trạng do FXR, trong đó tình trạng do FXR nêu trên là bệnh đường tiêu hóa được chọn từ hội chứng hấp thu kém axit mật, bệnh viêm dạ dày do trào ngược dịch mật, và bệnh viêm ruột.

20. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C_{3-7} xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế độc lập là R^2 ;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó "*" biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , và Z^4 độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L^1 là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó " $*^1$ " biểu thị điểm gắn của L^1 với N;

L^2 là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó " $*^2$ " biểu thị điểm gắn của L^2 với N;

L^3 là $-C(O)-$;

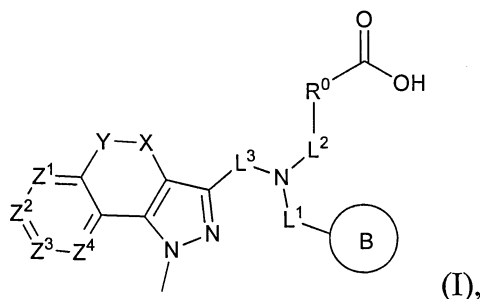
mỗi R^2 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, hoặc được thế halo C_{1-6} alkyl;

mỗi R^3 độc lập là hydro, halo, hoặc C_{1-6} alkyl;

R, R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl,

để điều trị tình trạng do FXR, trong đó tình trạng do FXR nêu trên là bệnh gan ứ mỡ không do rượu (NAFLD) hoặc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

21. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^0 là vòng A hoặc C_{1-6} alkyl;

vòng A là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C₃₋₇ xycloalkyl; và vòng A đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R²;

vòng B là aryl; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại là N, O hoặc S; hoặc C₃₋₇ xycloalkyl; và vòng B đã nêu không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 phân tử thế độc lập là R²;

X là $-(CR^4R^5)-$;

Y là $-O-$, $-(CR^4R^5)-$, hoặc $*-O(CR^4R^5)-$, trong đó “*” biểu thị điểm gắn của Y với vòng chứa các nguyên tử Z trên vòng;

Z¹, Z², Z³, và Z⁴ độc lập là $-CR^3-$ hoặc $-N-$;

L¹ là $*^1-(CR^4R^5)_{1-2}-$ trong đó “*¹” biểu thị điểm gắn của L¹ với N;

L² là $*^2-(CR^4R^5)_{1-2}-$, $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-O-$, $*^2-(CR^4R^5)_2-NR-$ hoặc $*^2-(CR^4R^5)-C(O)-NR-(CR^4R^5)-$; trong đó “*²” biểu thị điểm gắn của L² với N;

L³ là $-C(O)-$;

mỗi R² độc lập là halo, C₁₋₆ alkyl, hoặc được thế halo C₁₋₆ alkyl;

mỗi R³ độc lập là hydro, halo, hoặc C₁₋₆ alkyl;

R, R⁴ và R⁵ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl,

để điều trị bệnh thận do tiểu đường.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 21, trong đó hợp chất đã nêu là axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất đã nêu là muối TRIS của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất đã nêu là muối meglumin monohydrat của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.

25. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất đã nêu là muối meglumin của axit 4-((N-benzyl-8-clo-1-metyl-1,4-dihydrochromeno[4,3-c]pyrazol-3-carboxamido)metyl)benzoic.