



(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)



1-0024580

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 1/16; A61P 37/08; (13) B
A61K 31/551; A61P 3/00

(21) 1-2016-03598

(22) 23/03/2015

(86) PCT/EP2015/056041 23/03/2015

(87) WO2015/144609 01/10/2015

(30) 14161756.3 26/03/2014 EP

(45) 27/07/2020 388

(43) 27/02/2017 347A

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

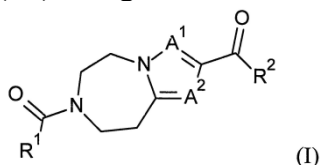
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) HUNZIKER, Daniel (CH); HERT, Jérôme (FR); KUEHNE, Holger (DE); MATTEI, Patrizio (CH); RUDOLPH, Markus (DE).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT [1,4]DIAZEPIN NGỪNG TỤ LÀM CHẤT ỨC CHẾ SỰ SẢN SINH AUTOTAXIN (ATX) VÀ AXIT LYSOPHOSPHATIDIC (LPA), QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



trong đó R¹, R², A¹ và A² như được mô tả trong bản mô tả và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh cho động vật có vú, và cụ thể là các chất ức chế autotaxin (ATX), một loại chất ức chế sự sản sinh axit lysophosphatidic (LPA) và theo đó, là các chất điều biến mức độ LPA và việc truyền tín hiệu đi kèm, để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh của thận, tình trạng bệnh của gan, tình trạng viêm, tình trạng bệnh của hệ thần kinh, tình trạng bệnh của hệ hô hấp, tình trạng bệnh của mạch và tim mạch, bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, các tình trạng bệnh chuyển hóa, ứ mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa kéo dài và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Autotaxin (ATX) là enzym được tiết, còn được gọi là ectonucleotit pyrophosphatase / phosphodiesterase 2 hoặc lysophospholipase D có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lysophosphatidyl cholin (LPC) thành một phân tử truyền tín hiệu có hoạt tính sinh học, axit lysophosphatidic (LPA). Mức LPA trong huyết tương được chỉ ra là có mối liên hệ chặt chẽ với hoạt tính của ATX và do vậy, ATX được cho là nguồn sản xuất LPA nội bào quan trọng. Các thử nghiệm ban đầu được tiến hành với chất ức chế ATX kiểu nguyên thủy đã cho thấy rằng hợp chất này có khả năng ức chế khả năng hoạt động tổng hợp LPA trong huyết tương ở chuột. Các công trình nghiên cứu được tiến hành vào những năm 1970 và đầu những năm 1980 đã chứng minh được rằng LPA có thể tạo ra một loạt các đáp ứng tế bào; bao gồm làm co tế bào cơ trơn, hoạt hóa tiểu cầu, tăng sinh tế bào, hướng hóa động và các đáp ứng khác. LPA điều hòa tác động của nó thông qua việc truyền tín hiệu đến một số thụ thể kết cặp protein G (G protein coupled receptor - GPCR); thụ thể kết cặp protein G đầu tiên này ban đầu được ký hiệu là thụ thể Edg (gen biệt hóa tế bào màng trong) hoặc thụ thể gen 1 trong vùng tâm thất (ventricular zone gene-1- vzg-1) mà hiện nay được gọi là các thụ thể LPA. Nhóm kiểu nguyên thủy này hiện nay bao gồm LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4, và LPA3/Edg-7. Gần đây,

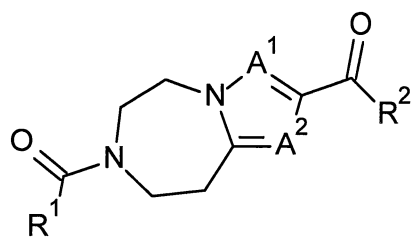
ba thụ thể LPA khác, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 và LPA6/p2Y5, đã được chỉ ra là có liên quan mật thiết hơn với các thụ thể gây tiết purin chọn lọc nucleotit so với các thụ thể LPA1-3 kiểu nguyên thủy. Trục truyền tín hiệu ATX-LPA liên quan đến rất nhiều chức năng sinh lý và sinh lý bệnh học, bao gồm, ví dụ, chức năng của hệ thần kinh, sự phát triển mạch, chức năng sinh lý của tim mạch, sinh sản, chức năng của hệ miễn dịch, viêm mạn tính, di căn và tiến triển u, xơ hóa các cơ quan cũng như bệnh béo phì và/hoặc các bệnh chuyển hóa khác như bệnh đái tháo đường. Do đó, khi hoạt tính của ATX tăng và/hoặc mức LPA tăng, mức biểu hiện thụ thể LPA sẽ bị thay đổi và khi đó, việc đáp ứng với sự thay đổi của LPA có thể sẽ góp phần vào việc kích hoạt, phát triển và/hoặc tạo ra rất nhiều điều kiện sinh lý bệnh khác nhau liên quan đến trục truyền tín hiệu ATX/LPA.

Theo sáng chế, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính của autotaxin và/hoặc hoạt tính sinh học của axit lysophosphatidic (LPA).

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dụng của chúng trong sáng chế có tác dụng ức chế hoạt tính autotaxin và do đó, ức chế sự sản xuất LPA và điều biến mức LPA và việc truyền tín hiệu liên quan. Các chất ức chế autotaxin được mô tả trong sáng chế hữu ích làm tác nhân dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh trong đó hoạt tính ATX và/hoặc tín hiệu LPA có mặt, có liên quan đến nguyên nhân hoặc bệnh lý của các bệnh nêu trên, hoặc theo cách khác, có liên quan đến ít nhất một triệu chứng của bệnh. Trục ATX-LPA được cho là có liên quan đến, ví dụ, quá trình tạo mạch, tình trạng viêm mạn tính, các bệnh tự miễn, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư và tình trạng di căn và tiến triển của khối u, các tình trạng bệnh của mắt, các tình trạng bệnh chuyển hóa như bệnh béo phì và/hoặc đái tháo đường, các tình trạng bệnh như ứ mật hoặc các dạng khác của chứng ngứa kéo dài cũng như thải bỏ mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I)

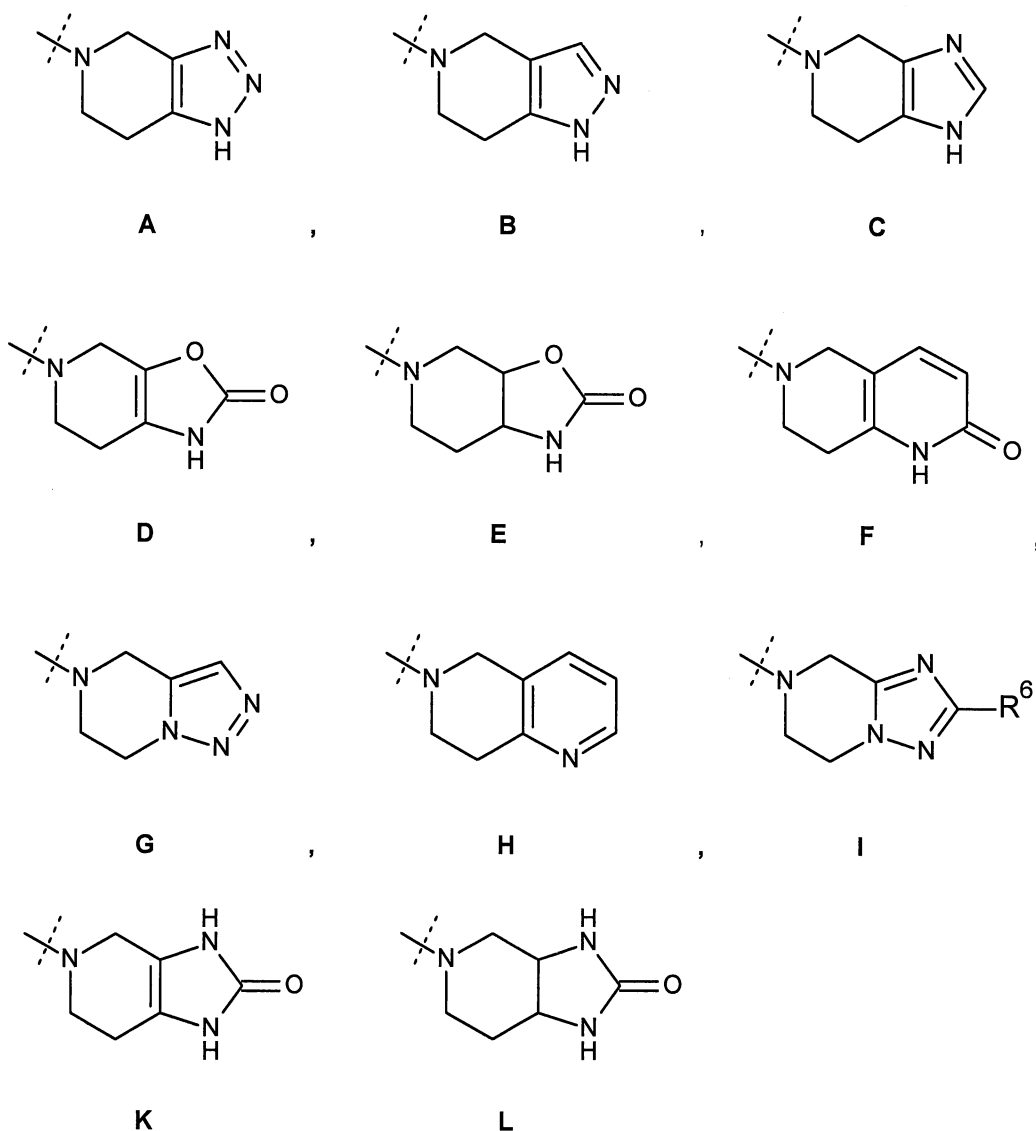
trong đó:

R¹ là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R³, R⁴ và R⁵;

A¹ là -N- hoặc -CR⁷-;

A² là -N- hoặc -CR⁸- và ít nhất một trong số A¹ và A² là -N-;

R² được chọn từ các hệ vòng A, B, C, D, E, F, G, H, I, K và L;



R^3 , R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, heteroxycloalkylalkoxy, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, halogen, hydroxy, xyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, alkylcarbonylamino, aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế

độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcacbonyl và xycloalkylcacbonyl, và trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

R⁶ là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc các muối được dụng và các este của chúng cũng như các hợp chất có công thức I, các muối và các este của chúng được dụng làm hoạt chất trị liệu, quy trình điều chế các hợp chất này, các chất trung gian, dược phẩm, thuốc chứa các hợp chất nêu trên, các muối hoặc các este được dụng của chúng, cũng như các hợp chất, các muối hoặc các este nêu trên được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính của ATX và/hoặc hoạt tính sinh học của axit lysophosphatidic (LPA), cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh về hệ hô hấp, các bệnh về mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, các bệnh chuyển hóa, ứ mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và thải bỏ mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính, và các hợp chất, các muối và các este nêu trên được dụng để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh về hệ hô hấp, các bệnh về mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, các bệnh chuyển hóa, ứ mật và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có 2 đến 7 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi. Theo các phương án cụ thể, alkenyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi. Các ví dụ về alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, prop-2-enyl, isopropenyl, n-butenyl và iso-butenyl. Nhóm alkenyl cụ thể là etenyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và tert-butoxy. Nhóm alkoxy cụ thể bao gồm isopropoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm alkoxy khác nữa. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxy bao gồm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl và etoxypropoxymetyl. Các nhóm alkoxyalkoxy cụ thể bao gồm metoxymetoxymetyl và metoxyetoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm alkoxyalkoxy. Các ví dụ về nhóm alkoxyalkoxyalkyl bao gồm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl, etoxypropoxymetyl, metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, metoxypropoxymetyl và etoxypropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm metoxymetyl, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, metoxypropyl, etoxypropyl và isopropoxymetyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl và isopropoxymetyl.

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” chỉ nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkoxy. Các ví dụ về các nhóm alkoxycarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy hoặc etoxy. Nhóm alkoxycarbonyl cụ thể bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metoxy.

Thuật ngữ “alkoxyhaloalkyl” chỉ nhóm haloalkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl được thay thế bằng nhóm alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm metoxytrifloetyl, etoxytrifloetyl, metoxytriflopropyl và etoxytriflopropyl.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án cụ thể, alkyl có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và theo các phương án cụ thể hơn, có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-

butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl. Các nhóm alkyl cụ thể bao gồm metyl, etyl, propyl và isopropyl. Các nhóm alkyl cụ thể hơn là etyl và isopropyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” chỉ nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl hoặc etyl. Các nhóm alkylcarbonyl cụ thể bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylcarbonylamino” chỉ nhóm có công thức $-NH-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylcarbonylamino bao gồm các nhóm có công thức $-NH-C(O)-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl hoặc pentyl. Nhóm alkylcarbonylamino cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-NH-C(O)-R'$, trong đó R' là tert-butyl.

Thuật ngữ “alkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfanyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfinyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl. Các nhóm alkylsulfonyl cụ thể bao gồm nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonylamino” chỉ nhóm có công thức $-NH-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm alkyl. Các ví dụ về các nhóm alkylsulfonylamino bao gồm các nhóm có công thức $-NH-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl hoặc etyl. Các nhóm alkylsulfonylamino cụ thể bao gồm các nhóm có công thức $-NH-S(O)_2-R'$, trong đó R' là metyl.

Thuật ngữ “amino” chỉ nhóm -NH_2 .

Thuật ngữ “aminoalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm amino. Các ví dụ về aminoalkyl bao gồm aminometyl, aminoetyl, amino-1-metyl-etyl, aminopropyl, aminometylpropyl và aminopropyl. Các ví dụ cụ thể là aminometyl và haminoetyl.

Thuật ngữ “aminosulfonyl” chỉ nhóm $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$.

Thuật ngữ “cacbonyl” chỉ nhóm -C(O)- .

Thuật ngữ “carboxy” chỉ nhóm -COOH .

Thuật ngữ “xyano” chỉ nhóm $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Thuật ngữ “xycloalkoxy” chỉ nhóm có công thức -O-R' , trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về nhóm xycloalkoxy bao gồm xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy. Nhóm xycloalkoxy cụ thể là xyclopropoxy.

Thuật ngữ “xycloalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkoxy. Các ví dụ về các nhóm xycloalkoxyalkyl bao gồm xyclopropoxymetyl, xyclopropoxyetyl, xyclobutoxymetyl, xyclobutoxyetyl, xyclopentyloxymetyl, xyclopentyloxyetyl, xyclohexyloxymetyl, xyclohexyloxyetyl, xycloheptyloxymetyl, xycloheptyloxyetyl, xyclooctyloxymetyl và xyclooctyloxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ nhóm hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl chỉ nhóm hydrocacbon một vòng, no, hóa trị một có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Hai vòng có nghĩa là hệ vòng bao gồm hai vòng cabon no, thường có hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl một vòng là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Các ví dụ về xycloalkyl hai vòng là bixyclo[2.2.1]heptanyl hoặc bixyclo[2.2.2]octanyl. Các nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl, xyclobutanyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Nhóm xycloalkyl một vòng cụ thể là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví

dụ về xycloalkylalkoxy bao gồm xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy, xyclopentylmetoxy, xyclohexylmetoxy, xycloheptylmetoxy và xyclooctylmetoxy.

Thuật ngữ “xycloalkylalkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkylalkoxy. Các ví dụ về xycloalkylalkoxyalkyl bao gồm xyclopropylmetoxymetyl, xyclopropylmetoxyetyl, xyclobutylmetoxymetyl, xyclobutylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclopentylmetoxyetyl, xyclohexylmetoxymetyl, xyclohexylmetoxyetyl, xycloheptylmetoxymetyl, xycloheptylmetoxyetyl, xyclooctylmetoxymetyl và xyclooctylmetoxyetyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl, xyclobutylpropyl, 2-xyclopropylbutyl, xyclopentylbutyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[4.1.0]heptanyletyl, bixyclo[2.2.2] octanylmetyl, bixyclo[2.2.2]octanyletyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl. Các ví dụ cụ thể về xycloalkylalkyl là xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0] heptanylmetyl, bixyclo[4.1.0]heptanyletyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl, bixyclo[2.2.2] octanyletyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl. Các ví dụ cụ thể khác xycloalkylalkyl là xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, bixyclo[4.1.0]heptanylmetyl, bixyclo[2.2.2]octanylmetyl, adamantanylmetyl và adamantanyletyl.

Thuật ngữ “xycloalkylcarbonyl” có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylcarbonyl bao gồm các nhóm có công thức $-C(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là nhóm xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là xyclopropyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, trifloetoxyl, triflometyletoxy, triflodimetyletoxy và pentaflorotrioxyl. Nhóm haloalkoxy cụ thể là triflometoxy.

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “perhaloalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, trifloetyl, triflometyletyl và pentaflorotrietyl. Nhóm haloalkyl cụ thể là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfanyl” chỉ nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là nhóm haloalkyl. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfanyl bao gồm các nhóm có công thức $-S-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfinyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là a haloalkyl nhóm. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfinyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkylsulfonyl” chỉ nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là a haloalkyl nhóm. Các ví dụ về các nhóm haloalkylsulfonyl bao gồm các nhóm có công thức $-S(O)_2-R'$, trong đó R' là triflometyl.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay thế nhau ở đây và chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Halogen cụ thể là flo.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” chỉ hệ vòng một vòng hoặc hai vòng, no hoặc chưa no một phần, hóa trị một có 4 đến 9 nguyên tử trong vòng, chứa 1, 2 hoặc 3 dị

nguyên tử được chọn từ N, O và S, các nguyên tử trong vòng còn lại là cacbon. Hai vòng có nghĩa là bao gồm hai vòng thường có hai nguyên tử trong vòng, tức là cầu tách hai vòng hoặc là liên kết hơn hoặc mạch có một hoặc hai nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, một vòng là 4,5-dihydro-oxazolyl, oxetanyl, azetidiny, pyrrolidiny, 2-oxo-pyrrolidin-3-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thienyl, pyrazolidiny, imidazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, thiazolidiny, piperidiny, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, azepanyl, diazepanyl, homopiperaziny, hoặc oxazepanyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl no, hai vòng là 8-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, quinuclidiny, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, 3-oxa-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-thia-9-aza-bixyclo[3.3.1]nonyl. Các ví dụ về heteroxycloalkyl chưa no một phần là dihydrofuryl, imidazolinyl, dihydro-oxazolyl, tetrahydro-pyridiny, hoặc dihydropyranyl. Ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm heteroxycloalkyl. Các ví dụ về heteroxycloalkylalkoxy bao gồm tetrahydropyranylmethoxy, tetrahydrofuranylmethoxy, oxetanylmethoxy, tetrahydropyranylethoxy, tetrahydrofuranylethoxy và oxetanylethoxy. Heteroxycloalkylalkoxy cụ thể là tetrahydropyranylmethoxy.

Thuật ngữ “hydroxy” chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các ví dụ về hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxy-1-metyl-etyl, hydroxypropyl, hydroxymetylpropyl và dihydroxypropyl. Các ví dụ cụ thể là hydroxymetyl và hydroxyetyl.

Thuật ngữ “hydroxyhaloalkyl” chỉ nhóm haloalkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl được thay thế bằng nhóm hydroxy. Các nhóm hydroxyhaloalkyl minh họa bao gồm hydroxytrifloetyl và hydroxytriflopropyl. Các nhóm hydroxyhaloalkyl cụ thể bao gồm hydroxytrifloetyl.

Thuật ngữ “naphthylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl được thay thế bằng naphthynaphthyl. Nhóm naphthylalkenyl cụ thể là naphtyletenyl.

Thuật ngữ “naphthylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng naphthyl. Các nhóm naphthylalkyl cụ thể là naphthylmetyl, naphtyletyl và naphtylpropyl.

Thuật ngữ “naphtyloxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm naphtyloxy. Các nhóm naphtyloxyalkyl minh họa bao gồm naphtyloxymetyl, naphtyloxyetyl và naphtyloxypropyl.

Thuật ngữ “phenoxy” chỉ nhóm có công thức $-O-R'$, trong đó R' là phenyl.

Thuật ngữ “phenoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm phenoxy. Các nhóm phenoxyalkyl minh họa bao gồm phenoxymetyl, phenoxyetyl và phenoxypropyl. Nhóm alkoxyalkyl cụ thể là phenoxymetyl.

Thuật ngữ “phenylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl được thay thế bằng phenyl. Nhóm phenylalkenyl cụ thể là phenyletenyl.

Thuật ngữ “phenylalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy được thay thế bằng nhóm phenyl. Các ví dụ về phenylalkoxy bao gồm phenylmetoxy, phenyletoxy và phenylpropoxy. Phenylalkoxy cụ thể là phenylmetoxy.

Thuật ngữ “phenylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng phenyl. Các nhóm phenylalkyl cụ thể là benzyl, phenetyl và phenylpropyl. Các nhóm phenylalkyl cụ thể hơn là benzyl và phenetyl. Ngoài ra, nhóm phenylalkyl cụ thể là phenetyl.

Thuật ngữ “phenylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl được thay thế bằng phenyl. Nhóm phenylalkynyl cụ thể là phenyletynyl.

Thuật ngữ “phenylcycloalkyl” chỉ nhóm xycloalkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl đã được thay đổi bằng phenyl. Nhóm phenylxycloalkyl cụ thể là phenylxyclopropyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl được thay thế bằng pyridinyl. Nhóm pyridinylalkenyl cụ thể là pyridinyletenyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng pyridinyl. Các nhóm pyridinylalkyl cụ thể là pyridinylmetyl, pyridinyletyl và pyridinylpropyl. Cụ thể hơn, nhóm pyridinylalkyl là pyridinyl etyl.

Thuật ngữ “pyridinylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl được thay thế bằng pyridinyl. Nhóm pyridinylalkynyl cụ thể là pyridinyl etynyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkenyl” chỉ nhóm alkenyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkenyl được thay thế bằng thiophenyl. Nhóm thiophenylalkenyl cụ thể là thiophenyletenyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng thiophenyl. Các nhóm thiophenylalkyl cụ thể là thiophenylmetyl, thiophenyletyl và thiophenylpropyl. Cụ thể hơn, nhóm thiophenylalkyl là thiophenylmetyl.

Thuật ngữ “thiophenylalkynyl” chỉ nhóm alkynyl trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử hydro của nhóm alkynyl được thay thế bằng thiophenyl. Nhóm thiophenylalkynyl cụ thể là thiophenyletynyl.

Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà không phải đặc tính sinh học hoặc đặc tính mong muốn khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tarttric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit

mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, N-acetylxystein và axit tương tự. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpipeidin, piperidin, polyimin và các nhựa tương tự. Các muối được dụng cụ thể của các hợp chất có công thức (I) là các muối hydroclorua, các muối của axit metansulfonic và các muối của axit xitric.

"Các este được dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành các hợp chất gốc *in vivo*. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este dễ bị chuyển hóa và có thể chấp nhận về mặt sinh lý, như các este metoxymetyl, các este metylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của các hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este dễ bị chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) *in vivo*, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" (PG) chỉ nhóm có hoạt động phong bế chọn lọc các vị trí phản ứng trong hợp chất đa chức sao cho phản ứng hóa học có thể diễn ra một cách chọn lọc tại các vị trí phản ứng khác không được bảo vệ với nghĩa thường gắn với nó trong hóa học tổng hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ vào thời điểm thích hợp. Các nhóm bảo vệ được lấy làm ví dụ minh họa là các nhóm bảo vệ amino, các nhóm bảo vệ carboxy hoặc các nhóm bảo vệ hydroxy. Các nhóm bảo vệ cụ thể là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz hoặc Z), fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc) và benzyl (Bn). Các nhóm bảo vệ cụ thể khác là các nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) và fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Nhóm bảo vệ cụ thể hơn là nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc).

Chữ viết tắt uM nghĩa là microMol và tương đương với ký hiệu μM .

Chữ viết tắt uL nghĩa là microlít và tương đương với ký hiệu μL .

Chữ viết tắt ug nghĩa là microgam và tương đương với ký hiệu μg .

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một số tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh ví dụ như các raxemat, các chất đồng phân đối quang tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat của chất đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat của chất đồng phân không đối quang.

Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây và các muối được dụng hoặc các este của chúng, cụ thể là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây và các muối được dụng của chúng, cụ thể hơn là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế,

1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R³, R⁴ và R⁵;

A¹ là -N- hoặc -CR⁷-;

A² là -N- hoặc -CR⁸- và ít nhất một trong số A¹ và A² là -N-;

R² được chọn từ các hệ vòng A, B, C, D, E, F, G, H, I, K và L.

R³, R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, halogen, hydroxy, xyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, alkylcacbonylamino, aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcacbonyl và xycloalkylcacbonyl, và trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

R⁶ là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R⁷ và R⁸ độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc các muối được dụng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế hoặc phenylalkoxy được thế, trong đó phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế và phenylalkoxy được thế được thế bằng R³, R⁴ và R⁵.

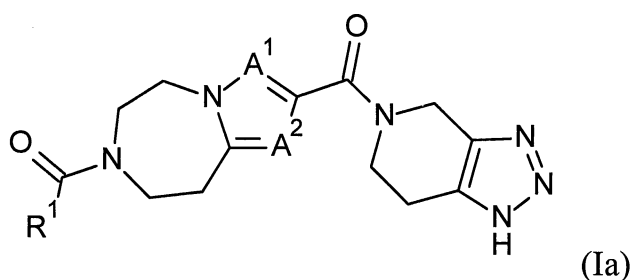
Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R¹ là phenoxyalkyl được thế hoặc phenylalkoxy

được thế, trong đó phenoxyalkyl được thế và phenylalkoxy được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 .

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^1 là phenylalkoxy được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 .

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^2 được chọn từ các hệ vòng A và O.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^2 là hệ vòng A và có công thức (Ia).



Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó A^1 là -N- và A^2 là -N- hoặc -CR⁸-.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 , R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkylalkoxy, haloalkoxy, halogen, xyano và alkylcacbonylamino.

Một phương án cụ thể của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 , R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, haloalkoxy, halogen, xyano và alkylcacbonylamino.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là heteroxycloalkyl alkoxy, haloalkoxy hoặc xyano.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^3 là haloalkoxy hoặc xyano.

Một phương án cụ thể khác nữa của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là H, alkyl, xycloalkyl hoặc halogen.

Một phương án cụ thể khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^4 là H, alkyl hoặc halogen.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^5 là H.

Phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^7 là H.

Phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó R^8 là H.

Một phương án cụ thể hơn của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, trong đó

R^1 là phenylalkoxy được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

A^1 là -N-;

A^2 là -N- hoặc -CR⁸-;

R^2 là hệ vòng A.

R^3 là haloalkoxy hoặc xyano;

R^4 là H hoặc halogen;

R^5 là H;

R^8 là H;

hoặc các muối được dụng.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây được chọn từ

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

2-Flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

4-Xyanobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-Xyano-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-Xyano-2-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

(4-Xyano-2-propan-2-ylphenyl)metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-Xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-Xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

1-[2-(1,4,6,7-Tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

3-Xyclopropyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-Etyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-tert-Butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril;

và các muối được dụng của nó.

Tương tự, các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây được chọn từ

3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

3-(4-metoxyphenyl)-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on;

3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on;

(6-(2-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo [4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanone;

(E)-3-[4-(difluoromethoxy)-3-phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-2-one;

3-[4-(difluoromethoxy)-3-phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-one;

4-methoxybenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

4-phenyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

3-phenyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

(3,4-diphenyl)methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylate;

4-(difluoromethoxy)-3-phenyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

3-phenyl-4-methoxybenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

4-methoxy-2-methylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

4-cyclopropylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylate;

[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-clo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

2-metoxy-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-((3aR,7aR)-2-oxooctahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5-cacbonyl)-8,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7(6H)-carboxylat;

và các muối được dựng của nó.

Ngoài ra

3-Flo-4-(Triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-tert-Butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril;

và các muối được dụng của nó.

Tương tự, các ví dụ cụ thể khác về các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây được chọn từ:

(6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

(E)-3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]prop-2-en-1-on;

4-(diflometoxy)-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-clo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

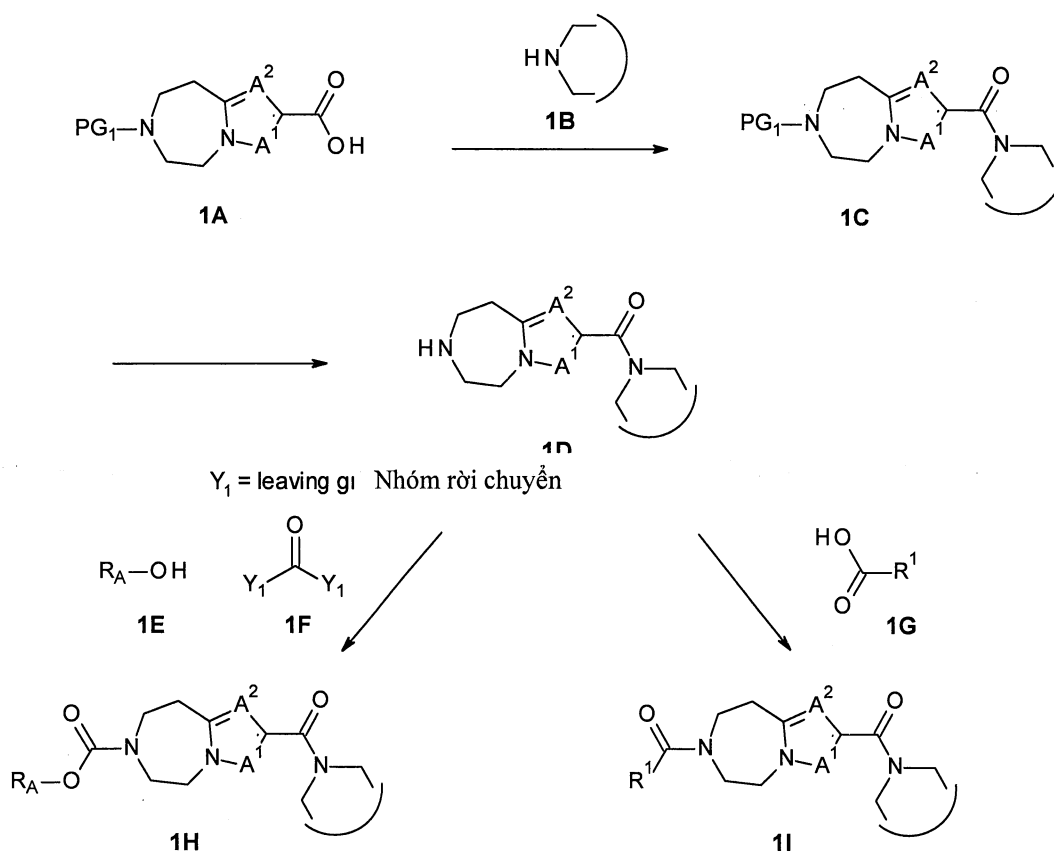
Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây cũng là một mục đích của sáng chế.

Việc điều chế các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Quy trình tổng hợp theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ chung sau đây. Các kỹ năng cần thiết để tiến hành các phản ứng và tinh chế các sản phẩm tạo ra đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết. Trong trường hợp hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang được tạo ra trong phản ứng thì các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang này có thể được tách ra bằng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc đã được người có trình độ trong lĩnh vực biết ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh (không đối xứng). Các phần tử thế và các chỉ số được sử dụng cho các quy trình nêu trong bản mô tả có ý nghĩa như nêu ở đây.

Phần mô tả chung của sáng chế được nêu trong phần dưới đây và được mô tả trong các hình vẽ Fig.1 - Fig 4. Để thu được các hợp chất có công thức (I), axit carboxylic hai vòng được bảo vệ thích hợp 1A được xử lý bằng amin bậc hai dạng vòng thích hợp 1B có mặt chất thử kết hợp thích hợp như EDC HCl, CDI, HATU hoặc chất thử kết hợp peptit khác bất kỳ trong dung môi thích hợp như DMF, THF, CH₃CN hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C để tạo ra amit 1C được bảo vệ. Trong bước tiếp theo, tùy thuộc vào bản chất của

nhóm bảo vệ PG₁, các phương pháp loại bỏ khác nhau đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết có thể được sử dụng để tạo ra các chất trung gian 1D có nhóm PG đã loại bỏ. Ví dụ, nhóm bảo vệ BOC có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng các axit hữu cơ hoặc các axit chứa nước hoặc các phương pháp đã biết khác, trong khi nhóm Z thường được loại bỏ bằng cách hydro hóa.

Fig. 1:



Chất trung gian 1D có thể được xử lý bằng rượu 1E, trong đó R_A là phenylalkyl được thế, nhờ đó hợp chất 1E đã được hoạt hóa thích hợp trước, ví dụ bằng CDI hoặc loại dẫn xuất axit cacbonic được hoạt hóa bất kỳ khác có công thức 1F như N,N'-disuxinimidyl cacbonat hoặc phosgen hoặc dung môi tương tự có mặt bazơ như triethylamin, N-metylmorpholin, bazơ Huenig hoặc dung môi tương tự để tạo ra loại sản phẩm đầu tiên được lấy làm ví dụ có công thức cấu trúc chung 1H. Loại sản phẩm thứ hai được lấy làm ví dụ được thể hiện bằng công thức cấu trúc chung 1I và có thể được tạo ra bằng cách xử lý chất trung gian 1D với loại axit carboxylic tự do bất kỳ có công thức 1G (trong đó R_B là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế,

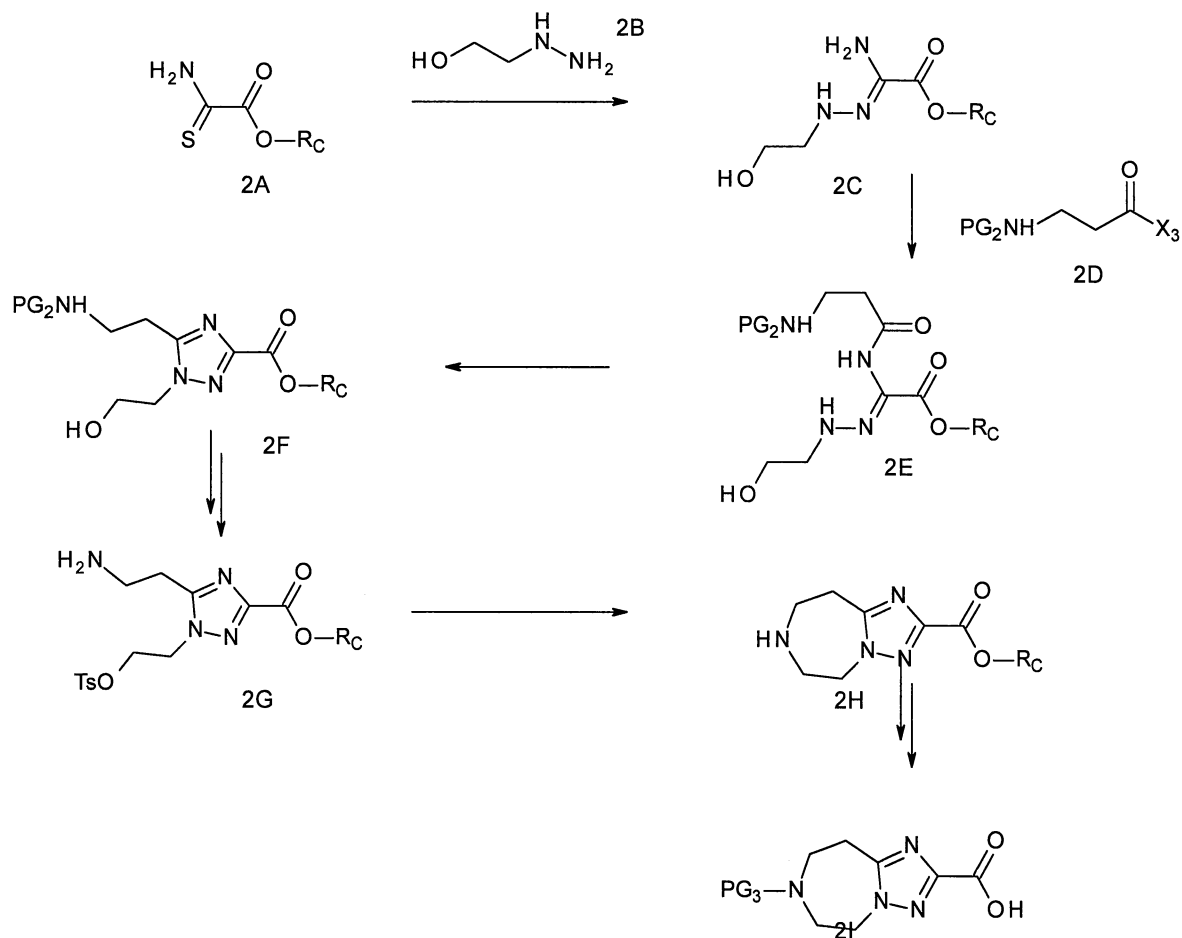
phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế) có mặt chất hoạt hóa như CDI, EDC HCl hoặc loại chất thử kết hợp peptit bất kỳ có mặt bazơ thích hợp như triethylamin, N-metylmorpholin, bazơ Huenig, NaOH, Na₂CO₃ hoặc dung môi tương tự trong hệ dung môi thích hợp như DMF, CH₃CN, THF, THF/nước hoặc chất tương tự. Theo cách khác, dẫn xuất axit carboxylic đã hoạt hóa thích hợp bất kỳ ví dụ như clorua hoặc bromua axit, anhydrit hỗn hợp hoặc p-nitrophenolat cũng có thể được sử dụng trong phản ứng này.

Các chất trung gian có cấu trúc hai vòng ngưng tụ 1A hoặc các tiền chất trung gian của nó hoặc được mô tả trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành hoặc có thể có được bằng cách tổng hợp mà có thể được người các trình độ trong lĩnh vực tạo ra. Như một ví dụ về quy trình tổng hợp của hệ hai vòng ngưng tụ này, việc tổng hợp dẫn xuất của axit 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-carboxylic 1A bằng A¹ và A² = N (tương đương cấu trúc có công thức 2I) được mô tả trong Fig. 2. Để có nguyên liệu này, thioamit 2A trong đó R_C ví dụ là nhóm alkyl nhỏ, có thể được xử lý bằng hydrazin được thế, ví dụ, có công thức cấu trúc 2B trong dung môi như etanol hoặc metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C để điểm sôi của dung môi để tạo ra Chất trung gian 2C. Sau đó, chất trung gian 2C có thể được biến đổi bằng dẫn xuất của axit β-amino-carboxylic 2D hoạt hóa được bảo vệ thích hợp, trong đó X₃ là halogen hoặc anhydrit hỗn hợp hoặc chất tương tự, và PG₂ là nhóm bảo vệ, có mặt bazơ amin như triethylamin, bazơ Huenig, DMAP hoặc dung môi tương tự trong dung môi như THF, DCM, diethylene hoặc dung môi tương tự để tạo ra hợp chất 2E. Dẫn xuất hydrazin 2E có thể được cô đặc thành triazol 2F bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp như tert-BuOH, n-BuOH hoặc chất tương tự, ở nhiệt độ cho đến điểm sôi của dung môi hoặc bằng cách sử dụng thiết bị vi sóng. Thời gian phản ứng chuyển đổi này có thể trong khoảng từ vài phút (tức là trong vi sóng ở nhiệt độ và áp suất cao) cho đến vài ngày trong bình phản ứng chuẩn.

Việc tạo ra chất trung gian 2F sau đó bao gồm biến đổi nhóm hydroxy bậc một của hợp chất 2F thành nhóm rời chuyển tốt hơn, như tosylat hoặc mesylat hoặc dung môi tương tự bằng cách xử lý bằng chất thử thích hợp có mặt bazơ như pyridin, bazơ Huenig, DMAP hoặc triethylamin hoặc bazơ tương tự trong dung môi thích hợp như THF, DCM hoặc dung môi tương tự (nếu cần) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ PG_2 để tạo ra triazol 2G tùy thuộc vào bản chất của PG_2 . Nếu PG_2 là nhóm BOC chẳng hạn thì nó có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng các axit hữu cơ hoặc các axit chứa nước hoặc các phương pháp đã biết khác; nếu PG_2 là nhóm Z thông thường nó có thể được loại bỏ bằng cách hydro hóa. Trong trường hợp PG_2 là nhóm bảo vệ N khác nữa thì cần sử dụng các điều kiện loại bỏ nhóm bảo vệ thích hợp khác và các điều kiện này đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết.

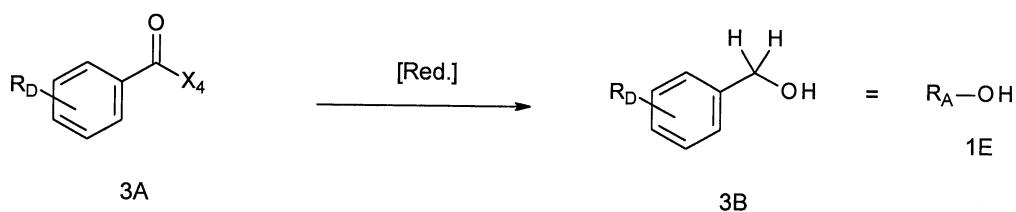
Bắt đầu từ chất trung gian 2G, phản ứng đóng vòng tạo ra diazepin 2H có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng bazơ ví dụ như triethylamin, DMAP, K_2CO_3 hoặc bazơ tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, CH_3CN , THF hoặc bazơ tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng cho đến điểm sôi của dung môi. Nếu cần, nhóm bảo vệ N thích hợp PG_3 như nhóm BOC, nhóm Z hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác bất kỳ tại thời điểm này có thể được đưa vào lại. Các nhóm bảo vệ thích hợp cũng như các điều kiện để đưa nhóm bảo vệ vào và việc loại bỏ nhóm bảo vệ được mô tả ví dụ trong tài liệu: Green & Wuts., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons. Cuối cùng, nếu R_C là nhóm alkyl thấp thì axit carboxylic tự do 2I thu được từ tiền chất este 2H ví dụ bằng cách thủy phân có mặt bazơ như NaOH, KOH hoặc LiOH trong dung môi như nước, MeOH, EtOH, THF/nước hoặc dung môi tương tự ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi để tạo ra khối cấu trúc mong muốn có cấu trúc 2I. Tùy thuộc vào bản chất của nhóm bảo vệ PG_3 , cũng có thể sử dụng các điều kiện thủy phân khác đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Fig. 2:



Các rượu benzylic được thể thích hợp 3B, trong đó R_D là R_3 , R_4 và R_5 , là một rượu có công thức chung 1E, được sử dụng để tạo ra các nhân trung tâm có công thức 1A sau đó, có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được từ, ví dụ các axit carboxylic tương ứng, các este của axit carboxylic hoặc các aldehyt 3A (X_4 lần lượt = OH, hoặc hoặc H) bằng cách khử bằng các tác nhân khử thích hợp như LAH, NaBH_4 , LiBH_4 hoặc tác nhân tương tự, tùy ý có mặt của các chất phụ gia như CeCl_3 , CaCl_2 hoặc chất tương tự, trong các dung môi thích hợp như metanol, etanol, THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C (Fig. 3).

Fig. 3:



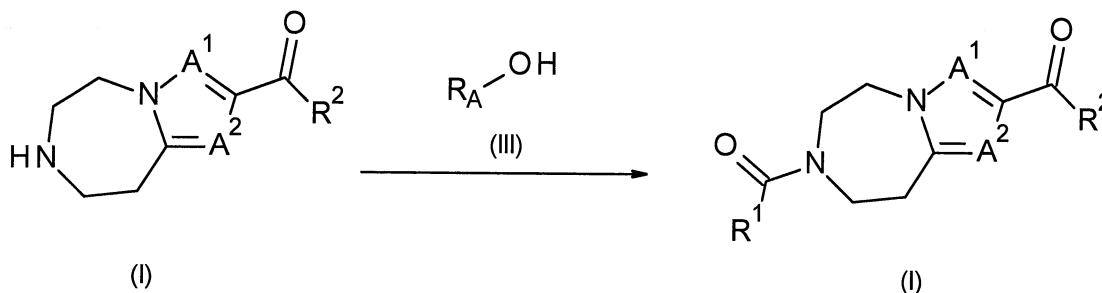
Đối với axit carboxylic được thể thích hợp có công thức cấu trúc 4D, trong đó R_F là R_3 , R_4 và R_5 , là tập hợp con của axit carboxylic 1G, có thể được tạo ra bằng một số phương pháp như được thể hiện trong Fig. 4. Axit phenoxyaxetic 4D có $\text{Y}_2 = \text{O}$ ví dụ có thể thu được từ các phenol tương ứng 4A (Fig. 4, nhánh phía trên) bằng cách alkyl hóa bằng dẫn xuất axit axetic thích hợp 4B (ví dụ este, khi R_E là nhóm alkyl nhỏ) trong đó X_1 là nhóm rời chuyển thích hợp như halogen hoặc p-toluen sulfonat hoặc chất tương tự để tạo ra chất trung gian 4C. Sự biến đổi này thường được thực hiện có mặt bazơ như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat hoặc bazơ tương tự trong dung môi thích hợp như DMF, axeton hoặc CH_3CN ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ rt đến điểm sôi của dung môi. Tương tự với sự chuyển hóa của hợp chất 2H thành hợp chất 2I, este 4C ví dụ có thể được thủy phân có mặt bazơ như NaOH, KOH hoặc LiOH hoặc bazơ tương tự để tạo ra khối cấu trúc mong muốn có cấu trúc 4D với $\text{Y}_2 = \text{O}$.

Axit 3-phenylpropionic được thể thích hợp có cấu trúc 4D với $\text{Y}_2 = \text{C}$ hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra như được mô tả trong Fig. 4 (nhánh thấp hơn). Nếu chúng cần tạo ra, ví dụ chúng có thể tạo ra từ các aldehyt tương ứng 4E và chất thử Wittig 4F (phospho ylua mà có thể có các phần tử thể khác nhau R_E , R_G , R_H và R_I) để tạo ra các dẫn xuất của axit xinnamic 4G, sử dụng các điều kiện đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết rõ. Từ các dẫn xuất của axit xinnamic 4G, các dẫn xuất axit 3-phenylpropionic tương ứng 4H được tạo ra bằng cách loại liên kết đôi ví dụ bằng cách hydro hóa có mặt chất xúc tác ví dụ như paladi trên cacbon, bằng cách đó có thể sử dụng các dung môi khác nhau hoặc các chất xúc tác khác. Sau đó, axit carboxylic tự do có cấu trúc 4D với $\text{Y}_2 = \text{C}$ được tạo ra trong các điều kiện thủy phân như được mô tả ở trên đến biến đổi hợp chất 4C thành hợp chất 4D.

Fig. 4:

Nguyên liệu này được chuyển hóa một cách dễ dàng thành axit carboxylic tự do 5A trong điều kiện thủy phân như được mô tả ở trên, ví dụ để chuyển hóa hợp chất 4C thành hợp chất 4D.

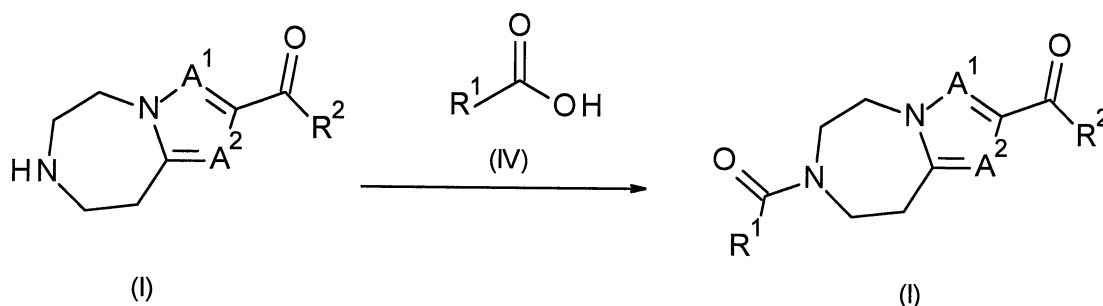
Ngoài ra, một phương án của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) có mặt của hợp chất có công thức (III);



trong đó R¹ là phenylalkoxy được thế bằng R³, R⁴ và R⁵, R_A là phenylalkyl được thế bằng R³, R⁴ và R⁵ và R², R³, R⁴, R⁵ A¹ và A² là như được xác định ở trên.

Cụ thể, với sự có mặt của tác nhân hoạt hóa như CDI, N,N'-disuxinimidyl cacbonat hoặc phosgen, tốt hơn là N,N'-disuxinimidyl, trong dung môi như axetonitril, có mặt bazơ như triethylamin, N-metylmorpholin hoặc bazơ Huenig và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ trong phòng.

Một phương án khác nữa của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (II) có mặt của hợp chất có công thức (IV);



trong đó R¹ là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế,

thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 và R^2 , R^3 , R^4 , R^5 A^1 và A^2 là như được xác định ở trên.

Cụ thể, có mặt chất hoạt hóa như CDI, EDC HCl, trong dung môi như DMF, CH_3CN , THF, THF/nước, có mặt bazơ như triethylamin, N-metylmorpholin, bazơ Huenig, NaOH, Na_2CO_3 .

Đồng thời, một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để dùng làm hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh.

Tương tự, một mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Một mục đích của sáng chế là đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh về hệ hô hấp, các bệnh về mạch và tim mạch, các bệnh xơ hóa, bệnh ung thư, các bệnh về mắt, các bệnh chuyển hóa, úm mắt và các dạng bệnh khác của chứng ngứa mạn tính và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Các bệnh thận bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tổn thương thận cấp tính và bệnh thận mạn tính bị và không bị protein niệu bao gồm bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Chi tiết hơn, bệnh này bao gồm sự thanh thải creatinin giảm và tốc độ lọc tiểu cầu giảm, micro-albumin niệu, albumin niệu và protein niệu, xơ cứng động mạch thận có sự giãn nở cuộn nâng màng mao mạch bị hoặc không bị tăng sinh tế bào đáng kể (cụ thể là bệnh thận đái tháo đường và thoái hóa dạng tinh bột), chứng huyết khối ổ của mao mạch tiểu cầu (cụ thể là các bệnh mao mạch của chứng huyết khối), hoại tử dạng fibrin toàn bộ, tổn thương thiếu máu cục bộ, xơ cứng thận ác tính (như sự co do chứng thiếu máu cục bộ, dòng máu đến thận giảm và bệnh động

mạch thận), phồng và tăng sinh nội mao mạch (nội mô và màng nâng cuộn mao mạch) và/hoặc các tế bào ngoại mao mạch (hình liềm) như trong toàn bộ bệnh viêm thận tiểu cầu, xơ hóa tiểu cầu phân thùy ở ổ, bệnh thận IgA, bệnh viêm mạch/ bệnh toàn thân cũng như thải bỏ mảnh ghép thận cấp và mạn tính.

Bệnh gan bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ gan, xung huyết gan, bệnh gan ứ mật bao gồm chứng ngứa, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và thải bỏ mảnh ghép gan cấp và mạn tính.

Bệnh viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp, viêm xương-khớp, đa xơ cứng, luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột, rối loạn bài xuất bất thường và các bệnh tương tự cũng như các bệnh viêm đường hô hấp như xơ phổi tự phát (IPF), bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD) hoặc hen phế quản mạn tính.

Các bệnh khác về hệ hô hấp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh phổi thuộc nhu mô lan tỏa có các nguyên nhân bệnh khác nhau bao gồm bệnh xơ hóa do sử dụng thuốc, bệnh xơ hóa do nghề nghiệp và/hoặc môi trường gây ra, bệnh toàn thân và bệnh viêm mạch, các bệnh u hạt (bệnh saccoit, bệnh viêm phổi siêu mẫn cảm), bệnh mạch collagen, bệnh tích protein phế nang, bệnh u hạt tế bào Langerhans, u cơ trơn mạch bạch huyết, các bệnh bẩm sinh (Hội chứng Hermansky-Pudlak, bệnh xơ não đa u, bệnh u xơ thần kinh, rối loạn lưu giữ chuyển hóa, bệnh phổi mô kẽ thuộc gia đình), xơ hóa do chiếu xạ gây ra, bệnh bụi silic phổi, xơ hóa phổi do amian gây ra hoặc hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

Các bệnh về hệ thần kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đau bệnh thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt, viêm thần kinh (chẳng hạn mô tế bào hình sao), bệnh thần kinh và/hoặc tự động (đái tháo đường) và các bệnh tương tự.

Các bệnh về mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ vữa động mạch, bệnh mạch huyết khối cũng như bệnh mao mạch huyết khối, bệnh động mạch tăng sinh (như các tế bào nội mạc cơ sung phồng bao quanh bởi chất nền ngoại bào niêm mạc và hiện tượng hạch dày lên), xơ vữa động mạch, tính phù hợp của mạch giảm (như độ cứng, tính phù hợp của tâm thất giảm và tính phù hợp của mạch giảm), loạn chức năng nội mô và các bệnh tương tự.

Các bệnh về tim mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hội chứng hình vành cấp, bệnh tim mạch vành, nhồi máu cơ tim, tăng áp động mạch phổi, loạn nhịp tim như rung tâm nhĩ, đột quỵ và tổn hại mạch khác.

Các bệnh xơ hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ hóa cơ tim và mạch, xơ hóa thận, xơ hóa gan, xơ hóa phổi, xơ hóa da, bệnh cứng bì và viêm màng bụng nang hóa.

Theo một phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa xơ hóa cơ quan hoặc da.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ hóa ống thận mô kẽ hoặc xơ cứng động mạch thận.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan hoặc xơ gan.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ phổi tự phát.

Ung thư và di căn ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, u trung biểu mô, u thần kinh đệm, caxinom gan, ung thư dạ dày ruột non và tiến triển và xâm lấn di căn của nó.

Các tình trạng bệnh về mắt bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh võng mạc (tiểu đường) tăng sinh và không răng sinh, thoái hóa điểm vàng khô và ẩm liên quan đến tuổi tác (AMD), phù điểm vàng, khớp cản động mạch/tĩnh mạch trung tâm, tổn thương chấn thương, tăng nhãn áp và axit tương tự.

Các bệnh chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh béo phì và tiểu đường.

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối hoặc các este được dụng của chúng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng ứ mật hoặc chứng ngứa mạn tính không phải do ứ mật.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan và các bệnh xơ hóa.

Một phương án cụ thể của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Một phương án cụ thể của sáng chế là hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan và các bệnh xơ hóa.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan và các bệnh xơ hóa.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan, bệnh viêm, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh xơ hóa và đào thải mảnh ghép cơ quan cấp và mạn tính, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh thận, bệnh gan và các bệnh xơ hóa, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án cụ thể, bệnh thận được chọn từ nhóm bao gồm tổn thương thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh thần kinh đái tháo đường, thải bỏ mảnh ghép thận cấp tính và bệnh thận dị ghép mạn tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh thận là bệnh tổn thương thận cấp tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh thận là bệnh thận mạn tính.

Theo một phương án cụ thể khác, bệnh thận là bệnh thần kinh đái tháo đường.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh thận là bệnh thải bỏ mảnh ghép thận cấp tính.

Theo một phương án cụ thể khác nữa, bệnh thận là bệnh bệnh thận dị ghép mạn tính.

Theo một phương án cụ thể, bệnh gan là bệnh thải bỏ mảnh ghép gan cấp và mạn tính

Theo một phương án cụ thể, tình trạng viêm là viêm khớp.

Theo một phương án cụ thể, tình trạng bệnh của hệ thần kinh là đau bệnh thần kinh.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là viêm màng bụng nang hóa

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là xơ phổi tự phát.

Theo một phương án khác nữa, bệnh xơ hóa là bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan hoặc xơ gan.

Ngoài ra, một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây, hợp chất này được sản xuất theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được mô tả.

Quá trình thử nghiệm

Sản xuất autotaxin ở người có chiều dài đầy đủ (human full length autotaxin - ATX) có và không có thể:

Tách dòng Autotaxin (ATX - ENPP2): cADN thu được từ các tế bào tạo huyết ở người có bán trên thị trường, ARN tổng số và được dùng làm khuôn mẫu trong PCR chồng lắp để tạo ra ENPP2 ORF có chiều dài đầy đủ có hoặc không có thẻ 3'-6xHis. Các đoạn cài xen có chiều dài đầy đủ này được tách dòng vào trong vector pcADN3,1V5-His TOPO (Invitrogen). Các trình tự ADN của một số dòng vô tính đơn dòng đã được xác nhận. ADN từ dòng vô tính có chiều dài đầy đủ chính xác được sử dụng để chuyển nhiễm vào các tế bào Hek293 để xác nhận sự biểu hiện protein. Trình tự của ENPP2 đã mã hóa phù hợp với mục nhập Swissprot, Q13822, có hoặc không có thẻ 6xHis bổ sung ở đầu tận cùng C.

Lên men ATX: Protein tái tổ hợp được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tạm thời trên quy mô lớn trong thùng phản ứng sinh học dung tích 20L có khuấy và có kiểm soát (Sartorius). Trong quá trình phát triển và chuyển nhiễm tế bào, nhiệt độ, tốc độ khuấy, độ pH và nồng độ oxy hòa tan lần lượt được duy trì 37°C, 120 vòng/phút, 7,1 đến 30% DO. Các tế bào FreeStyle 293-F (Invitrogen) được cấy vào huyền phù trong môi trường FreeStyle 293(Invitrogen) và được chuyển nhiễm ở mật độ khoảng $1-1,5 \times 10^6$ tế bào/mL bằng ADN plasmit ở trên bằng cách sử dụng X-tremeGENE Ro-1539 (sản phẩm trên thị trường, Roche Diagnostics) làm tác nhân tạo phức. Các tế bào được nuôi bằng dung dịch dinh dưỡng đặc (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (trang 193)) và được gây cảm ứng bằng natri butyrat (2 mM) sau khi chuyển nhiễm 72 giờ và được thu hoạch sau khi chuyển nhiễm 96 giờ. Mức biểu hiện được phân tích bằng phép thẩm tích Tây (Western Blot), thử nghiệm enzym và/hoặc bằng sắc ký IMAC phân tích. Sau khi làm lạnh huyền phù tế bào đến 4°C trong thiết bị trao đổi nhiệt qua dòng chảy, việc tách tế bào và lọc vô trùng dịch nổi được thực hiện bằng cách lọc qua các bộ lọc Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) và Sartopore 2 XLG (Sartorius). Dịch nổi được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trước khi tinh chế.

Tinh chế ATX: 20 lít dịch nổi nuôi cấy được điều hòa để siêu lọc bằng cách bổ sung Brij 35 đến nồng độ cuối cùng là 0,02% và bằng cách điều chỉnh độ pH đến 7,0 sử dụng HCl 1M. Sau đó, dịch nổi đầu tiên được vi lọc qua bộ lọc 0,2µm Ultran-Pilot Open Channel PES (Whatman) và sau đó, cô đặc còn 1 lít qua thiết bị lọc Ultran-Pilot Screen Channel PES chứa 30 kDa MWCO (Whatman). Trước khi chạy sắc ký IMAC, NiSO_4 được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là 1mM. Dịch nổi đã lọc này sau đó được nạp lên cột HisTrap (GE Healthcare) đã cân bằng trước đó trong Na_2HPO_4 50 mM, độ pH=7,0, NaCl 0,5M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3 . Cột này được rửa từng bậc bằng cùng một dung dịch đệm lần lượt chứa chứa 20 mM, 40 mM đến 50 mM imidazol. Protein này sau đó được rửa giải sử dụng gradient tuyến tính với imidazol 0,5M trong 15 thể tích cột. Các phân đoạn chứa ATX được thu gom và được cô sử dụng ô Amicon được lắp màng lọc 30 kDa PES. Ngoài ra, protein này được tinh chế thêm bằng cách chạy sắc ký loại theo kích cỡ trên sắc ký loại điều chế Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) trong 20 mM BICINE, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3 .

Hiệu suất thu protein cuối cùng là 5-10 mg ATX cho mỗi lít dịch nổi nuôi cấy. Protein này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C .

Thử nghiệm ức chế enzym ATX ở người

Mức ức chế ATX được xác định bằng thử nghiệm dừng phát quang sử dụng chất tương tự cơ chất đánh dấu đặc hiệu (cơ chất MR121). Để thu được cơ chất MR121 này, este (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-etoxy}-etoxy)-propionylamino]-etoxy}-hydroxy-phosphoryloxy)-2-hydroxy-propyl của axit 6-amino-hexanoic được bảo vệ bằng BOC và TBS (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8 (10), 2023) được đánh dấu chất phát quang MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxypropyl)-11-etyl-1,2,3,4,8,9,10,11-octahydro-dipyrido[3,2-b:2',3'-i]phenoxazin-13-ium) trên amin tự do ở phía etanolamin và sau đó, sau khi loại nhóm bảo vệ, sau đó bằng tryptophan ở phía axit aminohexanoic.

Dung dịch xử lý trong thử nghiệm được pha chế như sau:

Dung dịch đệm thử nghiệm (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5mM, CaCl_2 1mM, MgCl_2 1mM, Triton-X-100 0,01%, độ pH=8,0; Dung dịch ATX: Dung dịch gốc ATX (ở người, được gắn thẻ His) (1,08 mg/mL trong bixin 20mM, độ pH=8,5, NaCl 0,15M, glyxerol 10%, CHAPS 0,3%, 0,02% NaN_3), pha loãng 1,4 – 2,5x nồng độ cuối cùng bằng dung dịch đệm thử nghiệm; Dung dịch cơ chất MR121: Dung dịch gốc của cơ chất MR121 (800 μM cơ chất MR121 trong DMSO), pha loãng 2 – 5x nồng độ cuối cùng bằng dung dịch đệm thử nghiệm.

Các hợp chất thử nghiệm (dung dịch gốc 10 mM trong DMSO, 8 μL) được đưa vào các đĩa mẫu có 384 lỗ (Corning Costar #3655) và pha loãng bằng 8 μL DMSO. Loạt pha loãng theo bậc được tạo ra bằng cách chuyển 8 μL dung dịch xitrat phosphat dextroza (CPD) đến hàng tiếp theo cho đến hàng O. Hợp chất này và các dung dịch đối chứng được trộn năm lần và 2 μL được chuyển vào các đĩa thử nghiệm có 384 lỗ (Corning Costar # 3702). Sau đó, bổ sung 15 μL dung dịch ATX 41,7 nM (nồng độ cuối cùng 30 nM), được trộn năm lần và sau đó ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C . Bổ sung 10 μL dung dịch cơ chất MR121 (nồng độ cuối cùng 1 μM), được trộn 30 lần và sau đó được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 30°C . Sự phát quang sau đó được đo cứ 2 phút một lần trong 1 giờ (đĩa Perkin Elmer: thiết bị đọc vision

multimode); cường độ ánh sáng: 2,5%; thời gian thử nghiệm: 1,4 giây, Thiết bị lọc: Fluo_630/690 nm) và trị số IC₅₀ được tính từ các số đọc này.

Các hoạt tính ức chế (IC₅₀) đối với các ví dụ của sáng chế dựa vào ATX được nêu dưới đây.

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
1	0,158
2	2,01
3	0,018
4	0,007
5	0,002
6	0,004
7	0,07
8	0,06
9	0,006
10	0,018
11	0,015
12	0,067
13	0,017
14	0,014
15	0,011
16	0,012

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
17	0,010
18	0,013
19	0,151
20	0,006
21	0,017
22	0,018
23	0,050
24	0,009
25	0,007
26	0,016
27	0,052
28	0,076
29	0,038
30	0,041
31	0,022

Ví dụ	IC ₅₀ (μ M)
32	0,030
33	0,094
34	0,007
35	0,013
36	0,006
37	0,009
38	0,021
39	0,014
40	0,017
41	0,006
42	0,007
43	0,056

Các hợp chất có công thức (I) và các muối hoặc các este được dụng của chúng như được mô tả ở đây có trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,00001 μM đến 1000 μM , các hợp chất cụ thể có trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 500 μM , các hợp chất cụ thể khác có trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 50 μM , các hợp chất cụ thể hơn có trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,0005 μM đến 5 μM . Các kết quả này thu được bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym được mô tả ở trên.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc (chẳng hạn ở dạng các chế phẩm được). Các chế phẩm được có thể được sử dụng bên trong, như qua đường miệng (chẳng hạn ở dạng viên nén, viên nén bao đường, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù), qua đường mũi (chẳng hạn ở dạng thuốc phun trong mũi), qua trực tràng (chẳng hạn ở dạng viên đạn) hoặc khu trú qua đường mắt (chẳng hạn ở dạng dung dịch, thuốc mỡ, gel hoặc vật đưa vào bằng polyme tan được trong nước). Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được tác động ngoài đường tiêu hóa, như trong cơ, trong tĩnh mạch, hoặc trong mắt (chẳng hạn ở dạng dung dịch thuốc tiêm vô trùng).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của chúng có thể được xử lý với các tá dược vô cơ hoặc hữu cơ, trợ về mặt được phẩm để sản xuất viên nén, viên nén bao đường, viên bao đường, viên nang gelatin cứng, dung dịch thuốc tiêm hoặc chế phẩm dùng tại chỗ, lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó v.v. có thể được sử dụng, ví dụ, như các tá dược dùng cho viên nén, viên bao đường và viên nang gelatin cứng.

Các tá dược thích hợp cho viên nang gelatin mềm, ví dụ là, dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng, v.v..

Các tá dược thích hợp để sản xuất dung dịch và sirô ví dụ là, nước, các rượu polyhydric, sacaroza, đường nghịch chuyển, glucoza, v.v.

Các tá dược thích hợp cho dung dịch tiêm ví dụ là, nước, các rượu, các rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật, v.v.

Các tá được thích hợp cho viên đạn ví dụ là, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán rắn hoặc lỏng, v.v..

Các tá được thích hợp cho chế phẩm khu trú dùng cho mắt ví dụ là, xyclodextrin, manitol hoặc các chất mang và các tá được khác đã biết trong lĩnh vực.

Ngoài ra, các chế phẩm được có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm tăng độ nhớt, các chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ tương, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo mùi, muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất che mùi hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều có thể thay đổi trong khoảng rộng và tất nhiên, sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg cho mỗi kg thể trọng, tốt hơn là khoảng 0,5 mg đến 4 mg cho mỗi kg thể trọng (chẳng hạn khoảng 300 mg cho một người), tốt hơn là được chia thành 1 đến 3 liều riêng, mà có thể bao gồm, ví dụ các lượng giống nhau, là thích hợp. Trong trường hợp dùng khu trú, chế phẩm này có thể chứa 0,001% đến 15% trọng lượng của thuốc và liều cần thiết, mà có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 mg có thể được sử dụng một liều trong một ngày hoặc trong một tuần, hoặc nhiều liều (2 đến 4) trong một ngày, hoặc nhiều liều trong một tuần. Tuy nhiên, sẽ là rõ ràng rằng giới hạn trên hoặc dưới được đưa ra ở đây có thể vượt quá giới hạn khi giới hạn này được thể hiện được chỉ rõ.

Sáng chế được minh họa sau đây bằng các ví dụ thực hiện, không làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Trong trường hợp các ví dụ điều chế thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết có thể thu được bằng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc bằng các phương pháp đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết, ví dụ như sắc ký hoặc kết tinh không đối xứng.

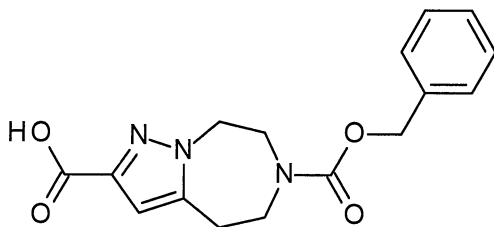
Các chất trung gian

Các chữ viết tắt

aq. = chứa nước; CAS = Số đăng ký dịch vụ tóm tắt hóa học (Chemical Abstracts Service Registry Number); e.r. = tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh; HPLC = sắc ký lỏng cao áp; MS = phổ khối; NMR = phổ cộng hưởng từ hạt nhân; sat. = bão hòa; rt = nhiệt độ trong phòng. Các chữ viết tắt khác như các chữ viết tắt cho các tác nhân hoặc dung môi hóa học là đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết.

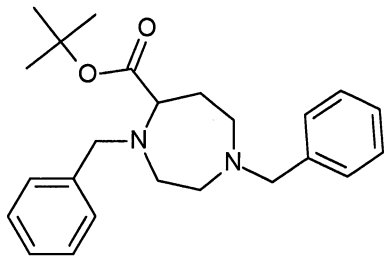
Chất trung gian 1:

Axit 6-phenylmetoxycarbonyl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-carboxylic



(6-*O*-benzyl 2-*O*-ethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2,6-dicarboxylat, CAS: 1080027-19-5; được tổng hợp trong các bước 1 – 7 được mô tả dưới đây) đã được đề cập trong tài liệu: Gerlach et al., PCT Int. Appl. (2008), WO 2008135526 A1 và được tổng hợp tương tự với Venkatesan M. A. et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 4623.

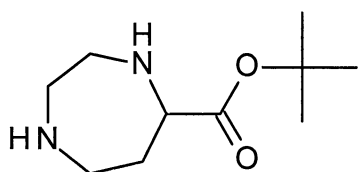
Bước 1: tert-Butyl 1,4-dibenzyl-1,4-diazepan-5-carboxylat



Trong bình đáy tròn dung tích 20mL, hòa tan tert-butyl-2,4-dibromobutanoat (500 mg, [CAS: 77629-96-0]), N,N'-dibenzylethylenediamin (372 mg, [CAS: 140-28-3]) và triethylamin (460 mg) trong diclometan (20 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 40°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này

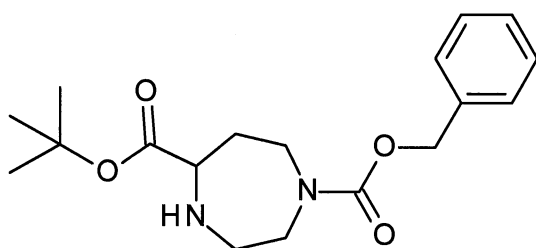
được rót vào trong nước đá/nước và được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và dung môi này được làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (232 mg, 35%). MS (EI): 380,0 $[\text{M}^+]$.

Bước 2: tert-Butyl 1,4-diazepan-5-carboxylat



Hòa tan tert-butyl 1,4-dibenzyl-1,4-diazepan-5-carboxylat (3,40 g) trong ethanol (50 mL) để tạo ra dung dịch màu nâu nhạt. Bổ sung paladi trên than hoạt tính (800 mg, Pd 10%) và đưa môi trường hydro vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro trong 9 giờ ở áp suất 5 bar. Lọc hỗn hợp phản ứng qua thiết bị dicalite speed plus (Acros Organics) và dung môi được bốc hơi đến khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,40 g, 77%). MS (m/e): 201,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

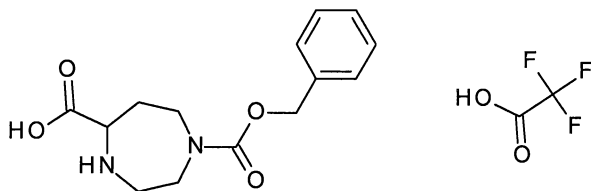
Bước 3: 1-O-benzyl 5-O-tert-butyl 1,4-diazepan-1,5-dicarboxylat



Hòa tan tert-butyl 1,4-diazepan-5-carboxylat (1,055 g) trong diclometan (20 mL) để tạo ra dung dịch màu nâu nhạt ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung từng giọt dung dịch của dibenzyl dicacbonat (1,51 g) trong diclometan (10 mL) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi ngay lập tức đến khô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica

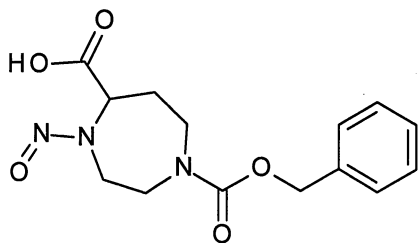
gel, gradien của metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (960 mg, 52%). MS (m/e): 335,6 [M+H]⁺.

Bước 4: 2,2,2-trifloaxetat của axit 1-phenylmetoxycarbonyl-1,4-diazepan-5-carboxylic



1-O-benzyl 5-O-tert-butyl 1,4-diazepan-1,5-dicarboxylat (9,0 g) được hòa tan trong diclometan (90 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Sau đó, bổ sung từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (30,7 g, 20,70 mL) trong khoảng thời gian là 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch này được làm bay hơi ngay lập tức và phần cặn được làm khô ở chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt thô (11 g, 100%, độ tinh khiết 95%). MS (m/e): 279,6 [M-TFA+H]⁺.

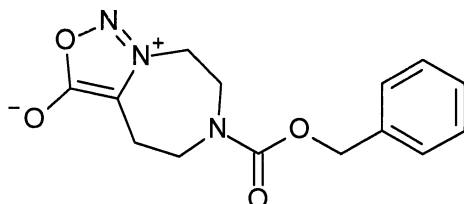
Bước 5: Axit 4-nitroso-1-phenylmetoxycarbonyl-1,4-diazepan-5-carboxylic



Axit 1-(benzyloxycarbonyl)-1,4-diazepan-5-carboxylic axit 2,2,2-trifloaxetic (1,448 g) được hòa tan trong nước (11,0 mL) và tetrahydrofuran (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung từng giọt axit clohydric (37%, 337 μ L) trong khoảng thời gian là 5 phút. Dung dịch màu nâu nhạt này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung natri nitrit (251 mg). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được làm khô ở chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này

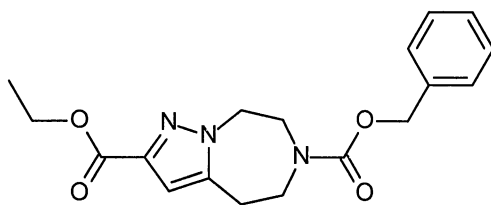
dưới dạng dầu màu nâu nhạt thô (966 mg, 97%, độ tinh khiết 80%). MS (m/e): 308,5 [M+H]⁺.

Bước 6: 6-Phenylmetoxycarbonyl-4,5,7,8-tetrahydrooxadiazolo[3,4-d][1,4]diazepin-9-ium-3-olat



Axit 1-(benzyloxycarbonyl)-4-nitroso-1,4-diazepan-5-carboxylic (936 mg) được hòa tan trong axetonitril (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung từng giọt anhydrit trifloaxetic (768 mg) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Sau đó, bổ sung kali cacbonat (505 mg) và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng gồm màu vàng nhạt (300 mg, 39%). MS (m/e): 290,5 [M+H]⁺.

Bước 7: 6-O-benzyl 2-O-ethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2,6-dicarboxylat

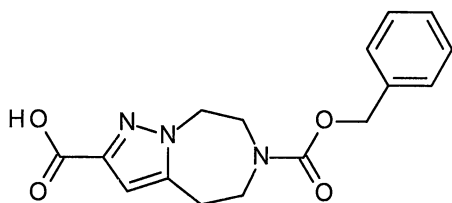


Bổ sung etyl propiolat (284 mg) vào dung dịch của 6-(benzyloxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,2,3]oxadiazolo[3,4-d][1,4]diazepin-9-ium-3-olat (186 mg) trong clobenzen (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được làm bốc hơi ngay đến khô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký

nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng gồm màu vàng nhạt (131 mg, 53%). MS (m/e): 344,5 [M+H]⁺.

Chất đồng phân vị trí 6-*O*-benzyl 3-*O*-etyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepin-3,6-dicarboxylat cũng được phân lập bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) là gồm màu vàng nhạt (36 mg, 16%). MS (m/e): 344,5 [M+H]⁺.

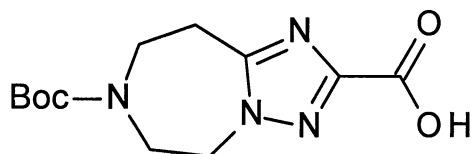
Bước 8: Axit 6-phenylmetoxycarbonyl-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepin-2-carboxylic



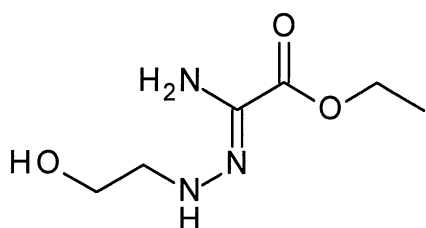
Bổ sung từng giọt dung dịch lithi hydroxit 1M (9,33 mL) trong khoảng thời gian 10 phút vào dung dịch của 6-benzyl 2-etyl 7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepin-2,6(5H)-dicarboxylat (1,78 g) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước và được axit hóa bằng dung dịch HCl (2M) đến độ pH=1. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Phần cặn được làm khô ở chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,64 g, 95%). MS (m/e): 316,5 [M+H]⁺.

Chất trung gian 2:

Este 6-*tert*-butyl của axit 4,5,7,8-tetrahydro-1,3,3a,6-tetraaza-azulen-2,6-dicarboxylic

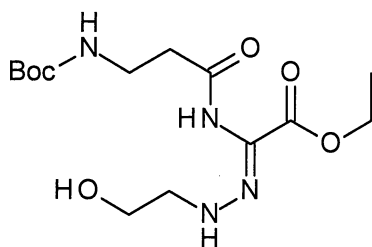


Bước 1: Ethyl (2Z)-2-amino-2-(2-hydroxyethylhydrazono)axetat



Bổ sung 2-hydrazino-ethanol vào dung dịch của este ethyl của axit amino-thioxo-axetic (5,0 g) trong ethanol (160 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Các thành phần dễ bay hơi sau đó được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,58 g) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế thêm nào nữa. LC-MS: 175,8 [M+H]⁺.

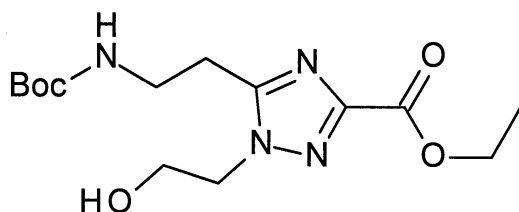
Bước 2: Ethyl (2Z)-2-[3-(tert-butoxycarbonylamino)propanoylamino]-2-(2-hydroxyethylhydrazono)axetat



Bổ sung triethyl amin (6,78 mL) và ethyl cloformat (4,64 mL) vào dung dịch của axit 3-tert-butoxycarbonylamino-propionic (7,73 g) trong THF (100 mL) ở -10°C trong môi trường nitơ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -10°C trong 0,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và sau đó phần dịch lọc được bổ sung vào dung dịch của ethyl (2Z)-2-amino-2-(2-hydroxyethylhydrazono)axetat (6,57g) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Dung môi được bốc hơi *trong chân không* và phần cặn được phân cách giữa hỗn hợp của ethyl axetat (150 mL) và nước (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp chứa nước được chiết lại bằng ethyl axetat (2x100mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô *trong chân không*. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thường (20-40%EtOAc/hexan) để tạo ra este ethyl của axit (3-tert-

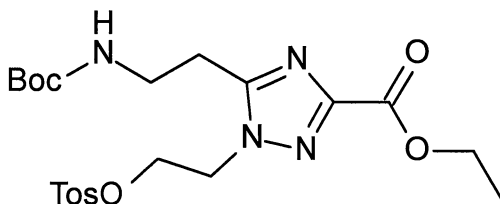
butoxycarbonylamino-propionylamino)-[(2-hydroxy-etyl)-hydrazono]-axetic (5,81 g) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng. LC-MS: 346,9 $[M+H]^+$.

Bước 3: Ethyl 5-[2-(tert-butoxycarbonylamino)etyl]-1-(2-hydroxyetyl)-1,2,4-triazol-3-carboxylat



Dung dịch của ethyl (2Z)-2-[3-(tert-butoxycarbonylamino)propanoylamino]-2-(2-hydroxyetylhydrazono)axetat (5,8 g) trong n-BuOH (400 mL) được hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi này được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thường có sử dụng (0-4%MeOH/DCM làm chất rửa giải) để tạo ra hỗn hợp của este ethyl của axit 5-(2-tert-butoxycarbonyl-amino-etyl)-1-(2-hydroxy-etyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic và este n-butyl tương ứng (4,22 g, không tinh khiết) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng. LC-MS: 329,2 và 356,9 $[M+H]^+$.

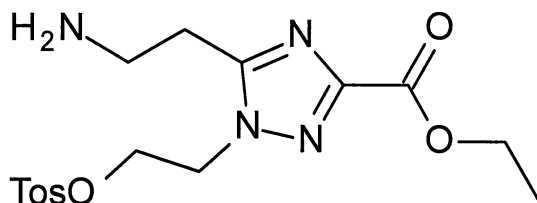
Bước 4: Ethyl 5-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-1-[2-(toluen-4-sulfonyloxy)-etyl]-1H-[1, 2, 4] triazol-3-carboxylat



Bổ sung trietyl amin (2,70 mL) và p-toluensulfonyl clorua (2,92 g) vào dung dịch este ethyl của axit 5-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-1-(2-hydroxy-etyl)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic (4,2 g) trong DCM (100 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng này nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (100 mL). Lọc hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thường (10-30% EtOAc/hexan làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp của este ethyl và este

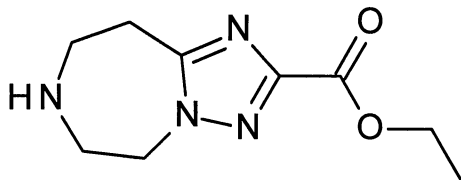
butyl tương ứng (1,98 g) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng. LC-MS: 482,9 và 511,1 $[M+H]^+$.

Bước 5: Ethyl 5-(2-amino-etyl)-1-(2-hydroxy-etyl)-1H-[1,2,4] triazol-3-carboxylat



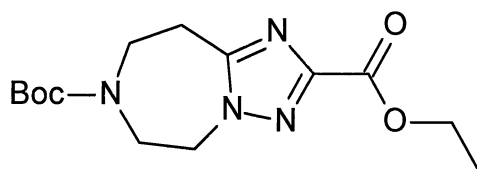
Bổ sung 4N HCl trong dioxan (40 mL) vào dung dịch của ethyl 5-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-1-[2-(toluen-4-sulfonyloxy)-etyl]-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylat (5,17 g) trong DCM (100mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, các thành phần dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp của este ethyl và các muối hydroclorua của este butyl tương ứng (4,42 g, thô) dưới dạng chất rắn dạng dính màu nâu. LC-MS: 383,1 và 410,8 $[M+H]^+$.

Bước 6: Ethyl 5,6,7,8-tetrahydro-4H-1,3,3a,6-tetraaza-azulen-2-carboxylat



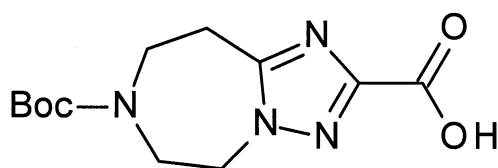
Bổ sung từng giọt triethylamin (4,44 mL) vào huyền phù của ethyl 5-(2-amino-etyl)-1-(2-hydroxy-etyl)-1H-[1, 2, 4] triazol-3-carboxylat (4,4 g, thô) trong THF (200 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp của este ethyl và este butyl tương ứng cùng với các tạp chất khác (2,23 g, thô) dưới dạng chất rắn dạng dính màu nâu, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 211,3 và 239,0 $[M+H]^+$.

Bước 7: Este 6-tert-butyl este 2-etyl của axit 4,5,7,8-tetrahydro-1,3,3a,6-tetraaza-azulen-2,6-dicarboxylic



Bổ sung triethyl amin (2,21 mL) và di-tert-butyl cacbonat (3,6 mL) vào huyền phù của etyl 5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-1,3,3a, 6-tetraaza-azulen-2-carboxylat (2,2 g) trong THF (100 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi này được loại bỏ *trong chân không*, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thường (0-5%MaOH/DCM làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là hỗn hợp của este etyl và este butyl tương ứng (1,2 g, 53,3% từ etyl 5-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-1-[2-(toluen-4-sulfonyloxy)-ethyl]-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxylat, thu được trong Bước 4) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng. LC-MS: 311,2 và 339,1 $[M+H]^+$.

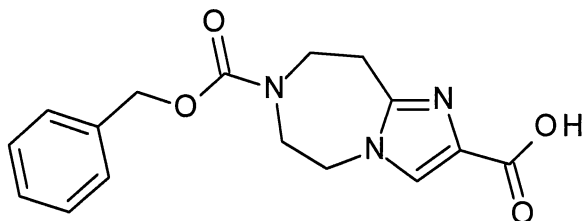
Bước 8: Este 6-tert-butyl của axit 4,5,7,8-tetrahydro-1,3,3a,6-tetraaza-azulen-2,6-dicarboxylic



Bổ sung dung dịch của LiOH H₂O (324 mg) trong nước (4 mL) vào dung dịch của este 6-tert-butyl este 2-ethyl của axit 4,5,7,8-tetrahydro-1,3,3a,6-tetraaza-azulen-2,6-dicarboxylic (1,2 g) trong THF (16 mL) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Dung môi này được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn này được hòa tan trong nước (30 mL) và rửa bằng etyl axetat. Lớp chứa nước được axit hóa bằng dung dịch axit xitric bão hòa chứa nước và được chiết bằng DCM (3x75 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (228 mg, 21%) dưới dạng chất rắn có màu trắng nhạt. LC-MS: 283,3 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 3:

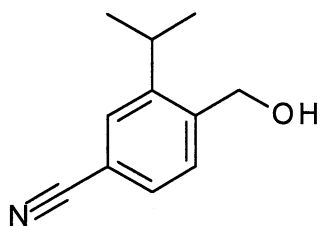
Este 7-benzyl của axit 5,6,8,9-tetrahydro-imidazo [1,2-a] [1,4] diazepin-2,7-dicarboxylic:



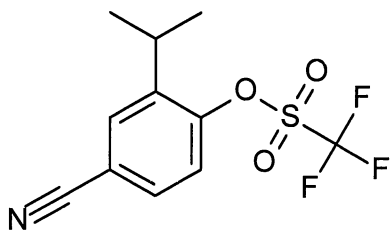
Este benzyl của axit 2-formyl-5,6,8,9-tetrahydro-imidazo [1,2-a] [1,4] diazepin-7-carboxylic (500 mg), được tạo ra theo các quy trình được mô tả bởi Gerlach et al. trong công bố đơn quốc tế PCT (2008), WO 2008135526 A1, được hòa tan trong axeton (15 mL) và nước (15 mL). Sau đó, bổ sung axit sulphamic (292 mg) và NaClO₂ (211 mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Axeton được loại bỏ *trong chân không*, và lớp chứa nước được chiết bằng DCM (3x50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô *trong chân không*. Nguyên liệu thô được nghiền mịn với Et₂O và để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt, chất này được làm khô để tạo ra este 7-benzyl của axit 5,6,8,9-tetrahydro-imidazo [1,2-a] [1,4] diazepin-2,7-dicarboxylic (6) (425 mg, 81%). LC-MS: 316,0 [M+H]⁺.

Chất trung gian 4:

4-(hydroxymetyl)-3-isopropyl-benzonitril

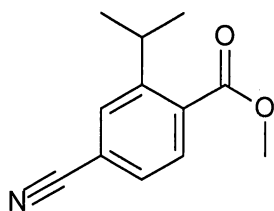


Bước 1: 4-xiano-2-isopropylphenyl triflometansulfonat



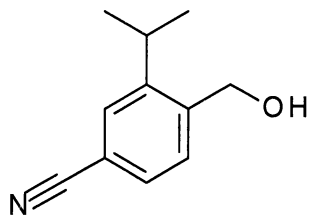
Bổ sung anhydrit triflometansulfonic (1,75 mL) vào dung dịch của pyridin (915 μ l) trong diclometan (70 mL) ở 0°C. Huyền phù màu trắng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch của 4-hydroxy-3-isopropylbenzonitril (CAS: 1,52 g) trong diclometan (40 ml). Bể đá được tháo bỏ và dung dịch trong màu nâu sẫm được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. TLC ở $t = 75$ phút thể hiện phản ứng này hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan và rửa bằng nước và nước muối. Lớp chứa nước được chiết ngược bằng diclometan làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (100 g, SiO₂; gradien heptan / diclometan 9: 1 với heptan / diclometan 4: 6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,63 g, 95%). Chất lỏng màu vàng; MS: 292,1 [M-H]⁻.

Bước 2: Metyl 4-xyano-2-isopropylbenzoat



Bổ sung 4-xyano-2-isopropylphenyl triflometansulfonat (2,30 g) vào nồi hấp và bổ sung metanol (46 mL). Nồi hấp được đặt trong môi trường argon và sau đó bổ sung phức chất trietylamin (2,73 mL) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (320 mg). Môi trường CO được đưa vào bằng cách rút chân không (3 lần) và đưa vào 10 bar CO. Sau đó tăng áp suất lên đến 50bar và nồi hấp được giữ ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và dung dịch màu đỏ được bốc hơi trong chân không. Lọc phần cặn này trên 100 g cột SiO₂, dung môi diclometan / heptan 1: 1 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,23 g, 77%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 218,5 [M+H]⁺.

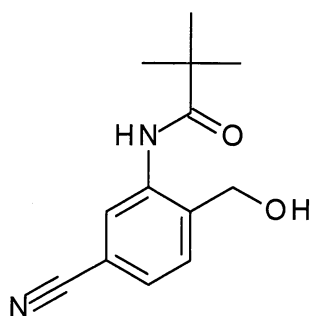
Bước 3: 4-(hydroxymetyl)-3-isopropyl-benzonitril



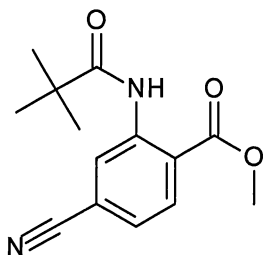
Bổ sung lithi bohryua (2M trong THF, 9,06 mL) vào dung dịch màu vàng nhạt, trong của methyl 4-cyano-2-isopropylbenzoat (1,227 g) trong tetrahydrofuran (15 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu. TLC (diclometan / heptan 4: 1) ở $t = 1$ giờ thể hiện phản ứng hoàn thành. Phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung 5 mL MeOH. Sau 30 phút, phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được chiết bằng nước và nước muối. Các lớp chứa nước được chiết ngược bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (100 g, SiO₂; gradien diclometan với diclometan / metanol + dung dịch NH₄OH 0,25% chứa nước 19: 1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (802 mg, 76%). Dầu màu vàng nhạt, MS: 176,2 [M+H]⁺.

Chất trung gian 5:

N-[5-cyano-2-(hydroxymetyl)phenyl]-2,2-dimetyl-propanamit

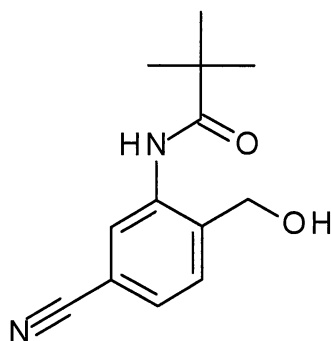


Bước 1: Metyl 4-cyano-2-pivalamidobenzoat



Bổ sung từng giọt pivaloyl clorua (650 μ l) vào dung dịch màu đỏ, trong của methyl 2-amino-4-xyanobenzoat (CAS: 159847-83-3; 776 mg) trong pyridin (6 mL) ở 0°C. Chất rắn kết tủa. MS ở t = 2 giờ thể hiện phản ứng hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1M chứa nước và chiết 2 lần bằng ethyl axetat/ 2-metyltetrahydrofuran. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch Na₂CO₃ 50% và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn này được tạo huyền phù trong ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (819 mg, chất rắn màu trắng). Nước cái được bốc hơi và phần cặn này được xử lý bằng tBME để tạo ra nhóm khác của hợp chất nêu ở đề mục này (148 mg, chất rắn màu trắng). Các sản phẩm được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (967 mg, 84%). Chất rắn màu trắng. MS: 261,1 [M-H]⁻.

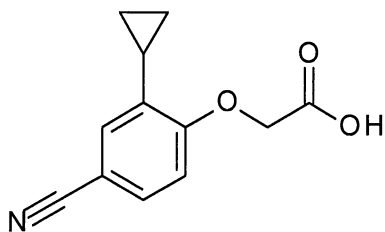
Bước 2: N-[5-xiano-2-(hydroxymetyl)phenyl]-2,2-dimetyl-propanamit



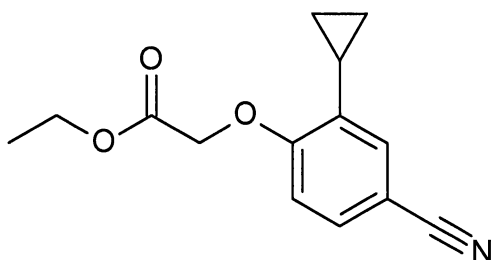
Bổ sung dung dịch của canxi clorua (286 mg) trong ethanol (6,0 mL) vào huyền phù màu trắng của methyl 4-xiano-2-pivalamidobenzoat (335 mg) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) trong môi trường argon. Bổ sung natri bohydrua (195 mg) trong 3 phần trong khoảng thời gian là 20 phút. TLC ở t = 4 giờ thể hiện phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên nước đá/nước và dung dịch NH₄Cl bão hòa. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Sắc ký (50 g, SiO₂, gradien diclometan với diclometan/ metanol 9:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (257 mg, 86%). Chất rắn màu trắng, MS: 233,2 [M+H]⁺.

Chất trung gian 6:

Axit 2-(4-xiano-2-xyclopropylphenoxy)axetic

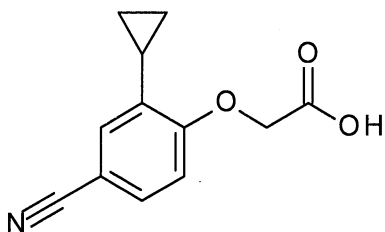


Bước 1: Ethyl 2-(4-xyano-2-xyclopropylphenoxy)axetat



3-Xyclopropyl-4-hydroxybenzonitril (140 mg) được hòa tan trong axeton (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Bổ sung liên tiếp kali cacbonat (122 mg) và etyl 2-bromoaxetat (97 μ L) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ và sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung môi được bốc hơi và phần cặn này được rót vào nước muối và etyl axetat và các lớp được tách ra. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat nữa. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa một lần bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, bốc hơi và làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra sản phẩm thô là dầu nhớt màu vàng chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (210 mg, 88%).

Bước 2: Axit 2-(4-xyano-2-xyclopropylphenoxy)axetic

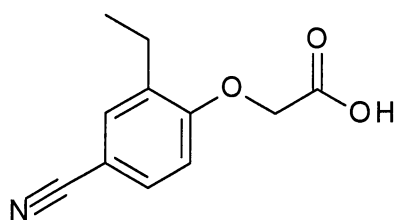


Bổ sung từng giọt dung dịch lithi hydroxit 1M (1,47 mL) trong khoảng thời gian là 5 phút vào dung dịch của etyl 2-(4-xyano-2-xyclopropylphenoxy)axetat (200 mg) trong THF (4,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước

đá/nước và được axit hóa bằng dung dịch HCl 2M đến độ pH=1. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dung môi. Phần cặn được làm khô ở chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (170 mg, 96%). MS (m/e): 216,1 [M-H]⁻.

Chất trung gian 7:

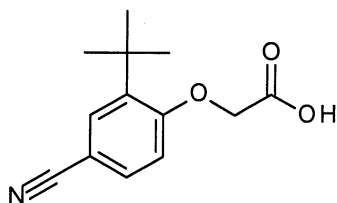
Axit 2-(4-xyano-2-etylphenoxy)axetic



Nguyên liệu này được tạo ra tương tự với Chất trung gian 6 từ 3-etyl-4-hydroxybenzonitril (CAS: 4997-55-1)

Chất trung gian 8:

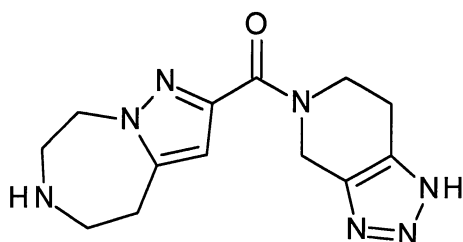
Axit 2-(2-tert-butyl-4-xyanophenoxy)axetic



Nguyên liệu này được tạo ra tương tự với Chất trung gian 7 từ 3-tert-butyl-4-hydroxybenzonitril (CAS: 4910-04-7)

Chất trung gian 9:

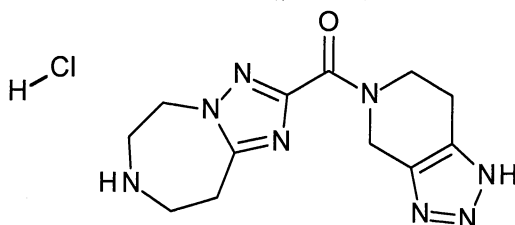
5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepin-2-yl(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-*c*]pyridin-5-yl)metanon



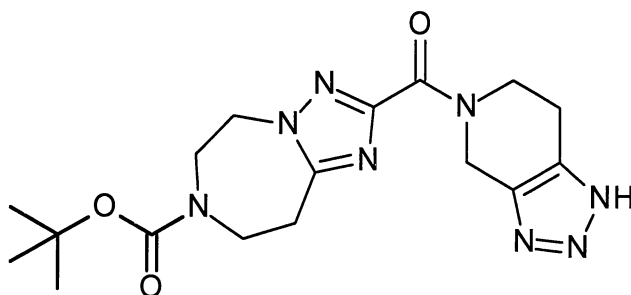
Việc tổng hợp chất trung gian 9 được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 1.

Chất trung gian 10:

1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)metanon hydroclorua

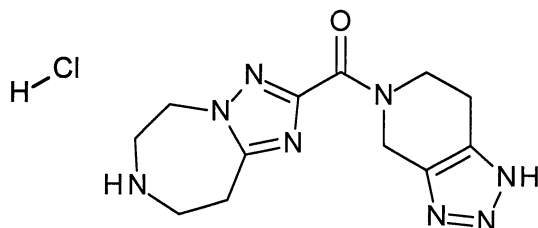


Bước 1: Tert-butyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat



Trong bình đáy tròn dung tích 20mL, kết hợp axit 7-(tert-butoxycacbonyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-carboxylic (Chất trung gian 9, 450 mg) và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (207 mg) với DMF (12,9 mL) để tạo ra huyền phù màu trắng. Bổ sung từng giọt N-etyldiisopropylamin (587 mg) trong khoảng thời gian là 2 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung HATU (638 mg) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào nước đá/nước và pha chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn này một lần nữa được bốc hơi với toluen. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra bột màu trắng (310 mg). MS: 389,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

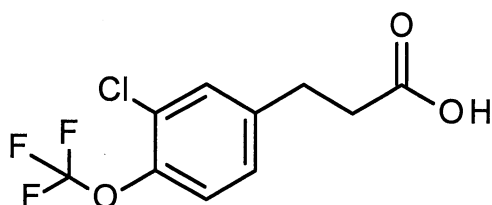
Bước 2: 1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)metanon hydroclorua



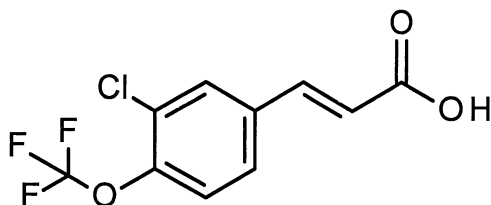
Trong bình đáy tròn dung tích 20mL, kết hợp tert-butyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-8,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7(6H)-carboxylat (230 mg) và 5N HCl trong 2-propanol (5 mL) để tạo ra huyền phù màu trắng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C với khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh và cô *trong chân không* để tạo ra muối thô (190 mg), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 289,1 [M+H]⁺.

Chất trung gian 11:

Axit 3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic



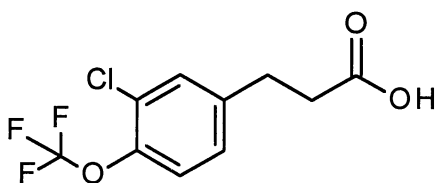
Bước 1: Axit (E)-3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]prop-2-enoic



Trong bình đáy tròn dung tích 20mL, 3-clo-4-(triflometoxy)benzaldehyt (CAS: 83279-39-4, 500 mg), axit malonic (510 mg) và piperidin (22,0 µL) được kết hợp với pyridin (3,0 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được

rót vào nước đá/nước và được axit hóa bằng 2N HCl. Pha chứa nước được chiết 2 lần bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (400 mg). MS: 265,1 [M-H]⁻.

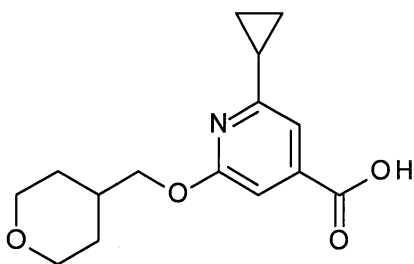
Bước 2: Axit 3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic



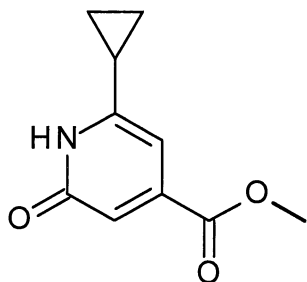
Trong bình ba cổ dung tích 50mL, axit (E)-3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]prop-2-enoic (300 mg) được kết hợp với etyl axetat (10 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung paladi trên than (Pd 10%, 40 mg) và hỗn hợp này sau đó được thủy phân trong 30 phút, trong đó phân tích TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu còn dư. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và sau đó được cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (300 mg), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 267,3 [M-H]⁻.

Chất trung gian 12:

Axit 2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-carboxylic

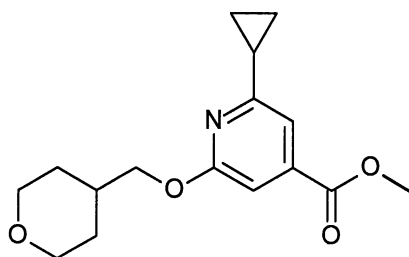


Bước 1: Metyl 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat



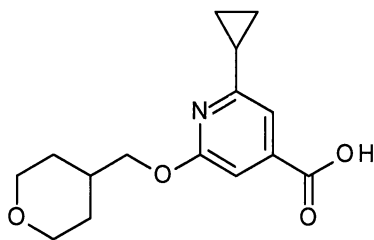
Huyền phù của axit 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylic (CAS: 150190-28-6; 400 mg) trong metanol (4 mL) và axit sulfuric (12 μ L) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn này được tạo huyền phù trong diclometan (10 mL), sau đó loại bỏ nguyên liệu không tan bằng cách lọc và phần dịch lọc được bốc hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (427 mg) dưới dạng chất bán rắn màu nâu nhạt. MS: 194,1 $[M+H]^+$.

Bước 2: Metyl 2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-carboxylat



Bổ sung kali cacbonat (455 mg) và 4-(iodometyl)tetrahydro-2H-pyran (CAS: 101691-94-5; 744 mg) vào huyền phù của metyl 6-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxylat (212 mg) trong axetonitril (5 mL) cùng với khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ và sau đó được bốc hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel; gradien heptan-ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (188 mg). MS: 292,2 $[M+H]^+$.

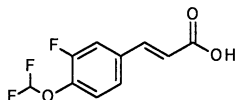
Bước 3: Axit 2-xyclopropyl-6-(oxan-4-ylmetoxy)pyridin-4-carboxylic



Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (53,0 mg, 1,26 mmol) vào dung dịch của methyl 2-cyclopropyl-6-(oxan-4-ylmethoxy)pyridin-4-carboxylat (184 mg) trong tetrahydrofuran (2 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được bốc hơi một phần để loại bỏ tetrahydrofuran. Pha chứa nước được phân cách giữa hỗn hợp của dung dịch axit clohydric 1 M chứa nước và etyl axetat. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (218 mg). MS: 276,1 $[M-H]^-$.

Chất trung gian 13:

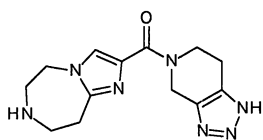
Axit (E)-3-[4-(diflometoxy)-3-fluorophenyl]prop-2-enoic



Nguyên liệu này được tạo ra tương tự với Chất trung gian 11, Bước 1 từ 4-(diflometoxy)-3-flobenzaldehyt (CAS: 1214379-56-2, 1,54 g). MS: 233,1 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 14:

6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-d][1,4]diazepin-2-yl(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)metanon

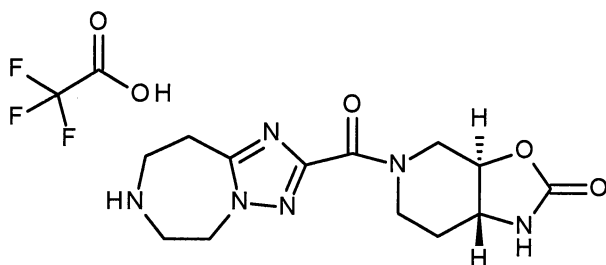


Nguyên liệu này được tạo ra tương tự với Ví dụ 3, Bước 1, bằng cách hydro hóa benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat (thu được trong Ví dụ 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-d][1,4]diazepin-2-

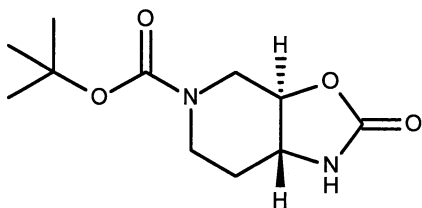
yl(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)metanon là bột không màu. MS: 288,2 $[M+H]^+$.

Chất trung gian 15:

(3*aR*,7*aR*)-5-(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-cacbonyl)hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1*H*)-on 2,2,2-trifloaxetat

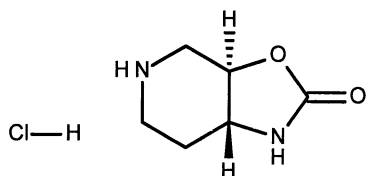


Bước 1: tert-Butyl (3*aR*,7*aR*)-2-oxo-1,3*a*,4,6,7,7*a*-hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-5-carboxylat



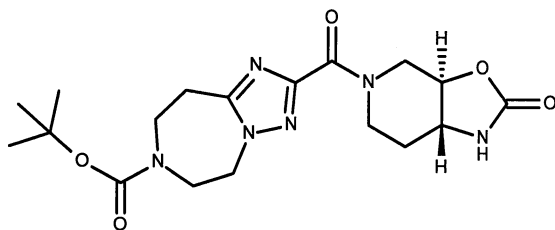
Bổ sung imidazol (161 mg) và sau đó 1,1'-cacbonyldiimidazol (382 mg) vào dung dịch của (3*R*,4*R*)-tert-butyl 4-amino-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (CAS: 1007596-95-3, 510 mg) trong DMF (8,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước và lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn này một lần nữa được bốc hơi với toluen. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hộp 20g, 0% đến 5% metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (460 mg). MS: 187,0 $[M-56 (\text{isobutylen}) + H]^+$.

Bước 2: (3*aR*,7*aR*)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on hydroclorua



tert-Butyl (3*aR*,7*aR*)-2-oxo-1,3*a*,4,6,7,7*a*-hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carboxylat (458 mg) được kết hợp với axit clohydric (khoảng 5M - 6M trong isopropanol, 6,87 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được bốc hơi ngay đến khô. Phần cặn màu trắng này được kết hợp với etyl axetat (8 mL) và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn không màu được phân lập bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô ở chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (279 mg). MS: 143,0 [M+H]⁺ (bazơ tự do).

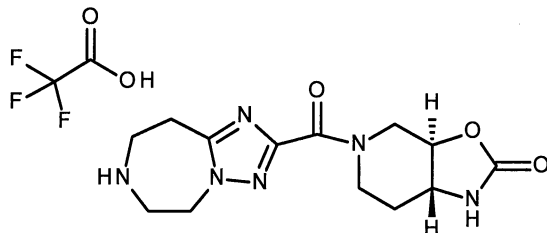
Bước 3: tert-Butyl 2-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxo-1,3*a*,4,6,7,7*a*-hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5-carbonyl]-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*d*][1,4]diazepin-7-carboxylat



Trong bình đáy tròn dung tích 50mL, (3*aR*,7*aR*)-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-2-on hydroclorua (225 mg), 4-metylmorpholin (382 mg) và este 6-tert-butyl của axit 4,5,7,8-tetrahydro-1,3,3*a*,6-tetraaza-azulen-2,6-dicarboxylic (Chất trung gian 2, 391 mg) được kết hợp với DMF (10,0 mL) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Bổ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (483 mg) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (340 mg) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào nước đá/nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn này một lần nữa được bốc hơi với toluen. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hộp 50g, 0% đến 10% metanol trong diclometan) để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (491 mg). MS: 351,2 [M-56 (isobutylene) +H]⁺.

Bước 4: (3*aR*,7*aR*)-5-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-carbonyl)hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-2(1*H*)-on 2,2,2-trifloaxetat

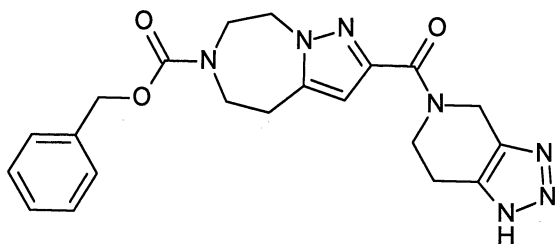


tert-Butyl 2-[(3*aR*,7*aR*)-2-oxo-1,3*a*,4,6,7,7*a*-hexahydro-[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-5-carbonyl]-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat (50 mg) được hòa tan trong diclometan (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Sau đó, bổ sung từng giọt axit 2,2,2-trifloaxetic (140 mg) trong khoảng thời gian là 5 phút và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung từ từ axit 2,2,2-trifloaxetic (42,1 mg) nữa và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ nữa. Sau đó, dung môi này được loại bỏ bằng cách bay hơi và TFA còn dư được loại bỏ bằng cách bổ sung và bốc hơi toluen. Sau khi bốc hơi, phần cặn được làm khô ở điều kiện chân không cao để tạo ra gồm màu vàng nhạt (68 mg), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: 307,2 [M +H]⁺ (bazơ tự do).

Ví dụ thực hiện sáng chế

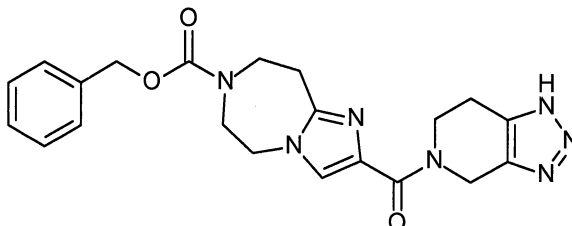
Ví dụ 1

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat



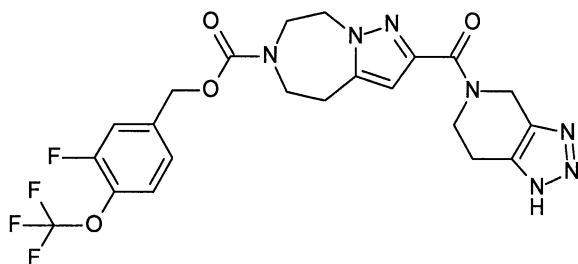
Bổ sung từng giọt 4-metylmorpholin (1,56 g) trong khoảng thời gian là 5 phút vào huyền phù của axit 6-(benzyloxycarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4] diazepin-2-carboxylic (Chất trung gian 1, 1,62 g) và 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (702 mg, [CAS: 706757-05-3]) trong dimetylformamit (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Sau đó, bổ sung HATU (2,17 g) thành bốn phần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước. Pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn này một lần nữa được bốc hơi với toluen. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 0% đến 100% ethyl axetat trong heptan và sau đó CH₂Cl₂/MeOH=96/4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng nhạt (1,40 g, 62%). MS (m/e): 422,6 [M+H⁺].

Ví dụ 2 sau đây được tổng hợp từ khối cấu trúc thích hợp/Chất trung gian tương tự với Ví dụ 1:

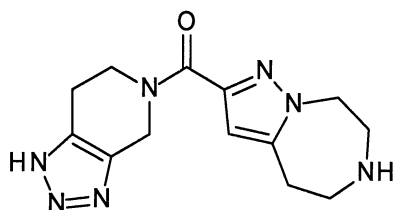
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	MS, m/e
2	benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 3	422,2 [M+H] ⁺

Ví dụ 3

[3-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat

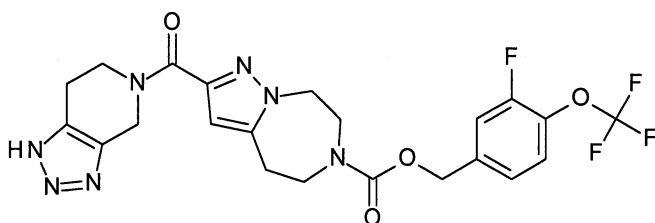


Bước 1: 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)metanon



Benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat (1,40 g, thu được trong Ví dụ 1) được hòa tan trong metanol (10 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Bổ sung paladi trên than hoạt tính (140 mg, Pd 10%) và đưa môi trường hydro vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua thiết bị dicalite speed plus (Acros Organics) và dung môi được bốc hơi đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (910 mg, 94%). MS (m/e): 288,2 [M+H⁺].

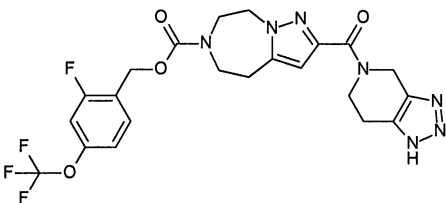
Bước 2: [3-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat

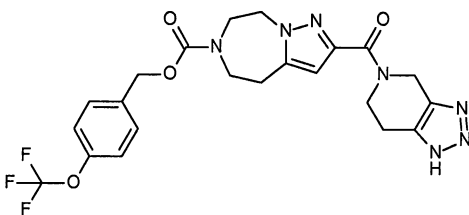
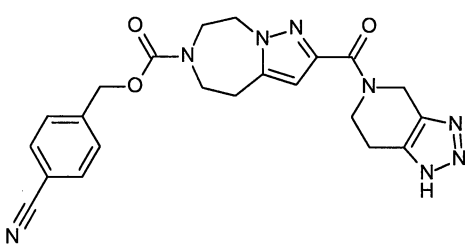


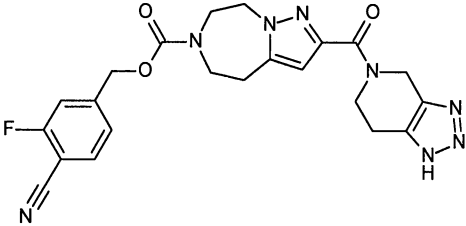
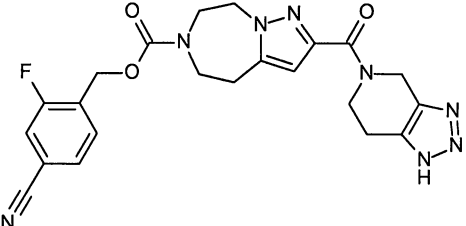
Bổ sung triethylamin (31,7 mg) vào dung dịch của (3-flo-4-(triflometoxy)phenyl)metanol (CAS: 886498-99-3, 98,7 mg) trong axetonitril (8,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Sau đó, bổ sung N,N'-

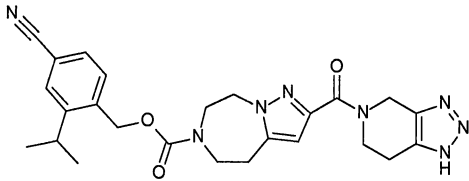
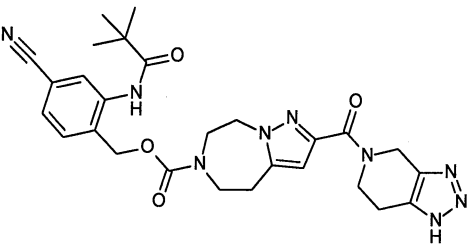
disuxinimidyl cacbonat (120 mg) và dung dịch không màu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra rượu hoạt hóa. Bổ sung (6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)(5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)metanon (90 mg) và triethylamin (95,1 mg) vào dung dịch không màu và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước và pha chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Bổ sung toluen và dung môi này một lần nữa được làm bốc hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (53 mg, 32%). MS (m/e): 524,6 [M+H]⁺.

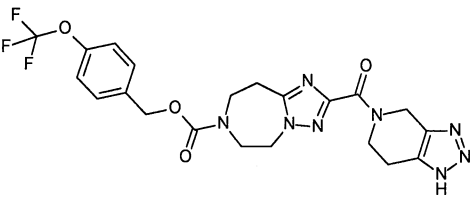
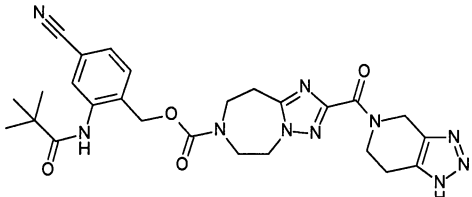
Ví dụ 4 – 13 sau đây được tổng hợp từ khối cấu trúc thích hợp và rượu benzylic được thể tương ứng tương tự với Ví dụ 2, Bước 2:

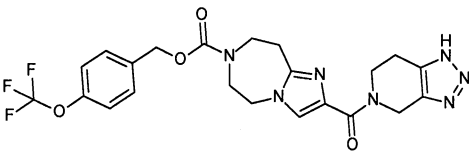
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
4	2-Flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	(2-flo-4-(triflometoxy)-phenyl)-metanol CAS: 1240257-07-1	524,5 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
5	[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat 	Chất trung gian 9	(4-triflometoxy-phenyl)metanol CAS: 1736-74-9	506,3 [M+H] ⁺
6	4-Xyanobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	4-(hydroxymetyl)-benzonitril CAS: 874-89-5	447,2 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
7	4-Xyano-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	2-Flo-4-(hydroxymetyl)-benzonitril CAS: 222978-02-1	465,2 [M+H]⁺
8	4-Xyano-2-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	3-Flo-4-(hydroxymetyl)-benzonitril CAS: 219873-06-0	465,3 [M+H]⁺

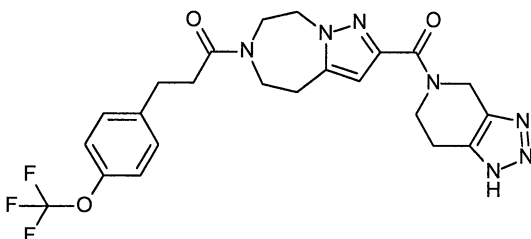
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
9	(4-Xyano-2-propan-2-ylphenyl)metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat 	Chất trung gian 9	4-(hydroxymetyl)-3-isopropyl-benzonitril (Chất trung gian 4)	489,4 [M+H] ⁺
10	[4-Xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat 	Chất trung gian 9	N-[5-xyano-2-(hydroxymetyl)-phenyl]-2,2-dimetylpropan-amit (Chất trung gian 5)	546,4 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
11	[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 2	(4-triflometoxy-phenyl)metanol CAS: 1736-74-9	507,3 [M+H] ⁺
12	[4-Xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 2	N-[5-xyano-2-(hydroxymetyl)-phenyl]-2,2-dimetylpropan-amit (Chất trung gian 5)	547,4 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
13	[4-(Triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 3	(4-triflometoxy-phenyl)metanol CAS: 1736-74-9	506,2 [M+H] ⁺

Ví dụ 14

1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on

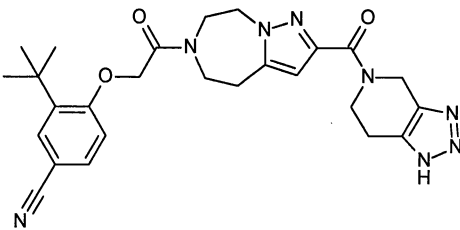
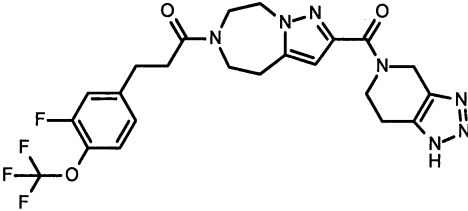


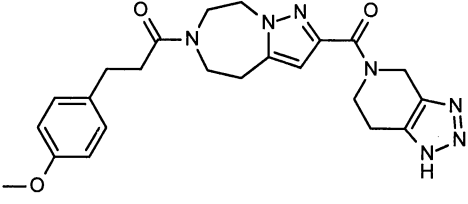
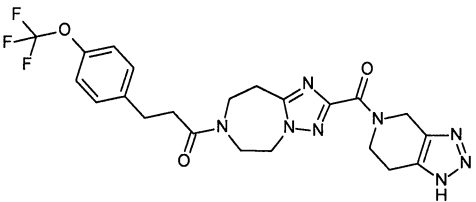
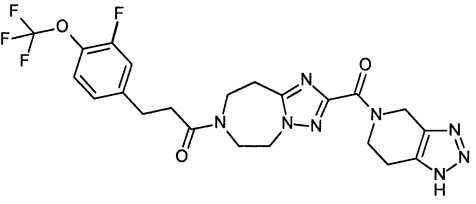
Bổ sung từng giọt 4-metylmorpholin (84,5 mg) trong khoảng thời gian là 5 phút vào huyền phù của (6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)(5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)metanon (Chất trung gian 9, 80 mg) và axit 3-(4-(triflometoxy)phenyl) propanoic (CAS: 886499-74-7; 71,7 mg,) trong dimetylformamit (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung HATU (117 mg). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước đá/nước và pha chứa nước sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Bổ sung toluen và hỗn hợp này

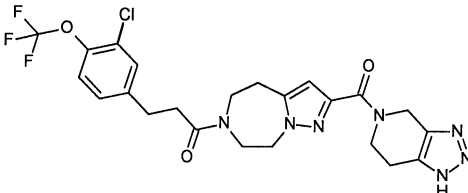
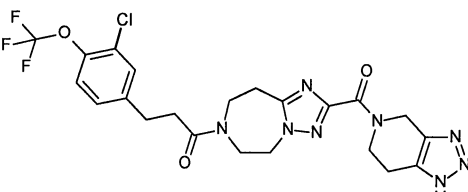
một lần nữa được làm bốc hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien của etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (13 mg, 10%). MS (m/e): 504,6 [M+H]⁺

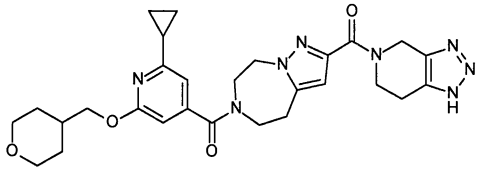
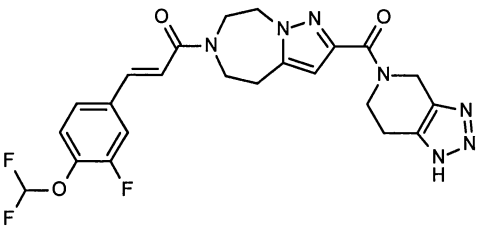
Các Ví dụ 15 – 17 sau đây được tổng hợp tương tự với Ví dụ 10 từ Chất trung gian 9 và các axit carboxylic được thể tương ứng:

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc	Axit carboxylic	MS, m/e
15	3-Xyclopropyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril	Chất trung gian 9	Axit 2-(4-xyano-2-xyclopropyl-phenoxy)axetic (Chất trung gian 6)	487,4 [M+H] ⁺
16	3-Etyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril	Chất trung gian 9	Axit 2-(4-xyano-2-etylphenoxy)-axetic (Chất trung gian 7)	475,4 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc	Axit carboxylic	MS, m/e
17	3-tert-Butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril 	Chất trung gian 9	Axit 2-(2-tert-butyl-4-xyanophenoxy)-axetic (Chất trung gian 8)	503,4 [M+H] +
18	3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on 	Chất trung gian 9	Axit 3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic CAS: 1261616-38-9 Được điều chế theo WO2014048865	522,2 [M+H] +

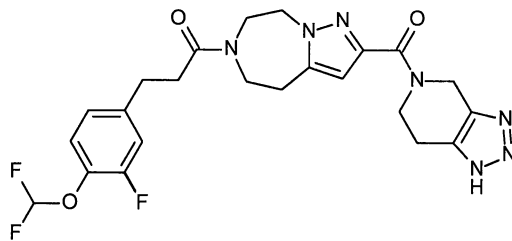
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc	Axit carboxylic	MS, m/e
19	3-(4-metoxyphenyl)-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on 	Chất trung gian 9	Axit 3-(4-metoxyphenyl)propanoic CAS: 1929-29-9	450,3 [M+H] +
20	1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on 	Chất trung gian 10	Axit 3-(4-(triflometoxy)phenyl)propanoic CAS: 886499-74-7	505,2 [M+H] +
21	3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on 	Chất trung gian 10	Axit 3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic CAS: 1261616-38-9 Được điều chế theo WO2014048865	523,3 [M+H] +

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc	Axit carboxylic	MS, m/e
22	3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on 	Chất trung gian 9	Axit 3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic CAS: 1261873-29-3 Chất trung gian 11	538,3 [M+H] +
23	3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on 	Chất trung gian 10	Axit 3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]propanoic CAS: 1261873-29-3 Chất trung gian 11	539,3 [M+H] +

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc	Axit carboxylic	MS, m/e
24	(6-(2-cyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)isonicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon 	Chất trung gian 9	Chất trung gian 12	547,3 [M+H] +
25	(E)-3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]prop-2-en-1-on 	Chất trung gian 9	Axit (E)-3-[4-(diflometoxy)-3-flo-phenyl]prop-2-enoic Chất trung gian 13 (CAS: 1262013-95-5)	502,2 [M+H] +

Ví dụ 26

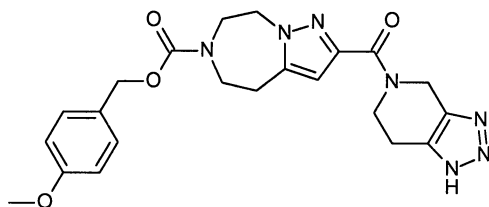
3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on



Trong bình 3 cổ dung tích 25 mL, (*E*)-3-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]prop-2-en-1-on (Ví dụ 25, 35 mg) được kết hợp với EtOH (5 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp này được khử khí và bổ sung Pd/C (Pd 10%, 20 mg) trong môi trường nitơ, tiếp theo là đưa vào môi trường hydro. Sau đó, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó loại bỏ hydro và lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit. Phần dịch lọc được bốc hơi để tạo ra nguyên liệu thô là bột màu trắng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10g, 0% đến 50% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là bột màu trắng (20 mg). MS: 504,2 [M+H]⁺.

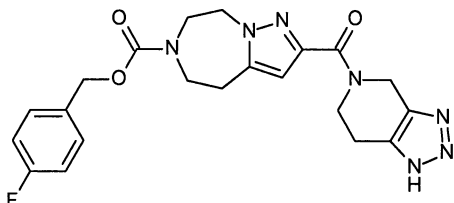
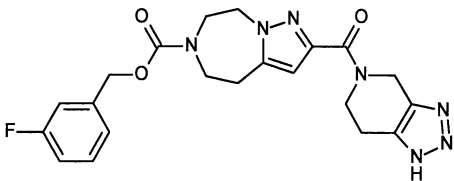
Ví dụ 27

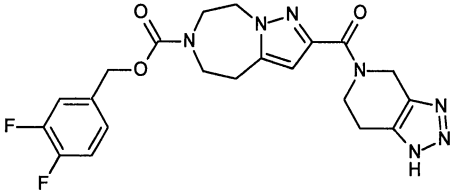
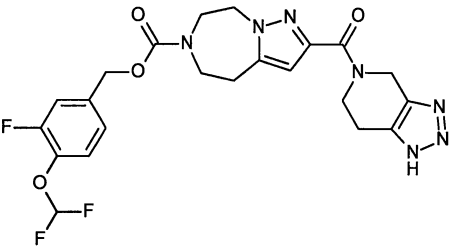
4-methoxybenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat

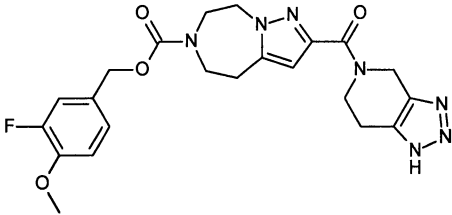
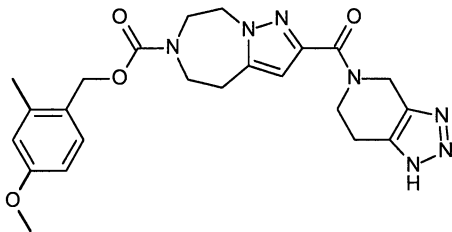


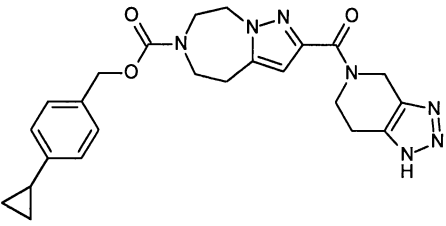
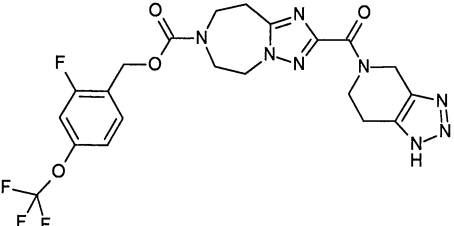
Nguyên liệu này được tạo ra tương tự với Ví dụ 3, Bước 2, từ 5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)metanon (Chất trung gian 9) và (4-methoxyphenyl)metanol (CAS: 105-13-5). MS: 452,3 [M+H]⁺.

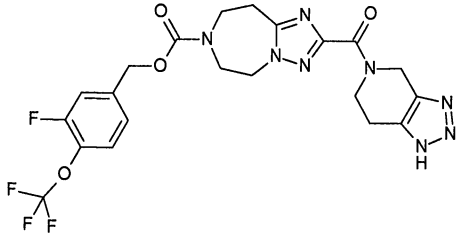
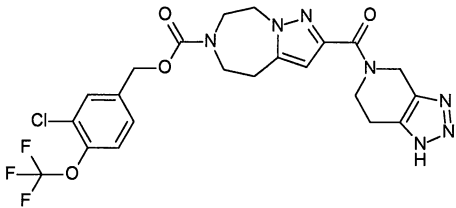
Các Ví dụ 28 – 43 sau đây được tổng hợp từ khối cấu trúc thích hợp và rượu benzylic được thể tương ứng tương tự với Ví dụ 27:

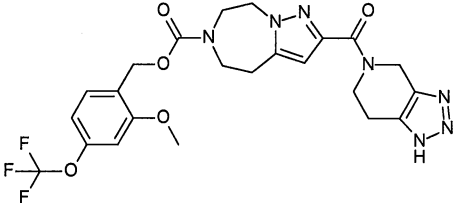
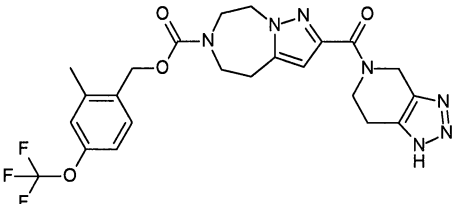
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
28	4-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	(4-flophenyl) metanol CAS: 459-56-3	440,2 [M+H] ⁺
29	3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	(3-flophenyl) metanol CAS: 456-47-3	440,3 [M+H] ⁺

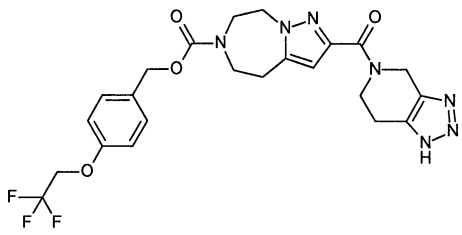
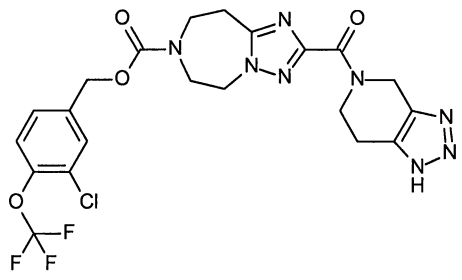
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
30	(3,4-diflophenyl)metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat 	Chất trung gian 9	(3,4-diflophenyl) metanol CAS: 85118-05-4	458,3 [M+H]⁺
31	4-(diflometoxy)-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[4-(diflometoxy)- 3-flo-phenyl] metanol CAS: 1242252-59-0 Được điều chế theo WO 2014048865	506,3 [M+H]⁺

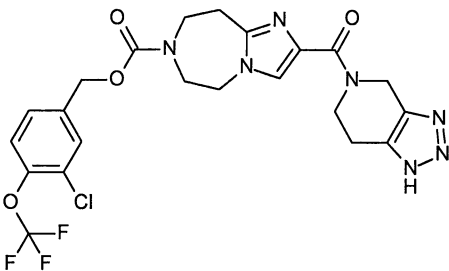
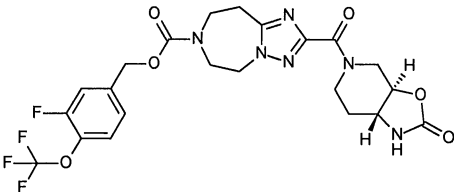
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
32	3-flo-4-metoxibenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[3-flo-4-metoxi-phenyl]metanol CAS: 96047-32-4	470,3 [M+H]⁺
33	4-metoxy-2-metylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[4-(metoxy)-2-metyl-phenyl]metanol CAS: 52289-55-1	466,4 [M+H]⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
34	4-xyclopropylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	(4-xyclopropyl-phenyl)metanol CAS: 454678-87-6	462,4 [M+H]⁺
35	[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 10	[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metanol CAS: 1240257-07-1	525,3 [M+H]⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
36	[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 10	[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metanol CAS: 886498-99-3	525,2 [M+H]⁺
37	3-clo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metanol CAS: 56456-48-5	540,2 [M+H]⁺

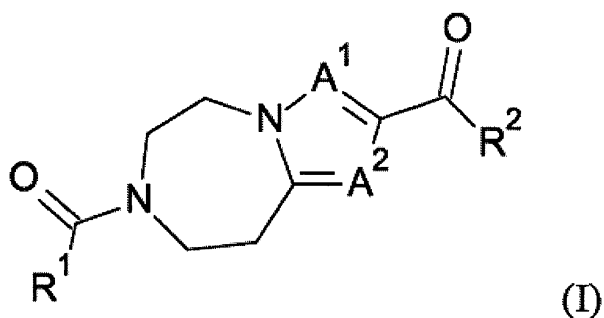
Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
38	2-metoxi-4-(triflometoxi)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H- [1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5- cacbonyl)-7,8-dihydro-4H- pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin- 6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[2-metoxi-4- (triflometoxi) phenyl]metanol CAS: 886500-30-7	536,2 [M+H] ⁺
39	2-metyl-4-(triflometoxi)benzyl 2- (4,5,6,7-tetrahydro-1H- [1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5- cacbonyl)-7,8-dihydro-4H- pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin- 6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[2-metyl-4- (triflometoxi) phenyl]metanol CAS: 261951-94-4	520,2 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
40	4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat 	Chất trung gian 9	[4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]metanol CAS: 1020949-12-5	520,2 [M+H] ⁺
41	[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 10	[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metanol CAS: 56456-48-5	541,3 [M+H] ⁺

Ví dụ	Tên hợp chất	Khối cấu trúc / Chất trung gian	Rượu benzylic	MS, m/e
42	[3-clo-4-(triflometoxy) phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat 	Chất trung gian 14	[3-clo-4-(triflometoxy) phenyl]metanol CAS: 56456-48-5	540,3 [M+H]⁺
43	3-flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-((3aR,7aR)-2-oxooctahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5-cacbonyl)-8,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7(6H)-carboxylat 	Chất trung gian 15	[3-flo-4-(triflometoxy) phenyl]metanol CAS: 886498-99-3	543,3 [M+H]⁺

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



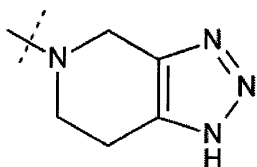
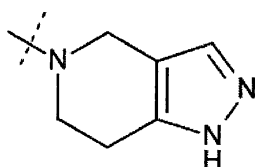
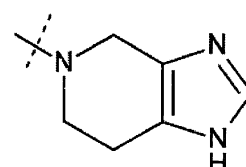
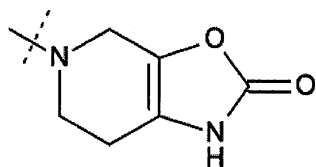
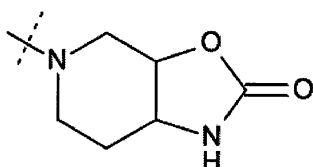
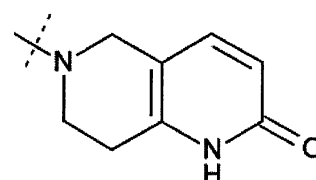
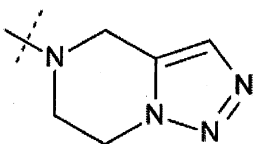
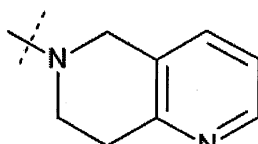
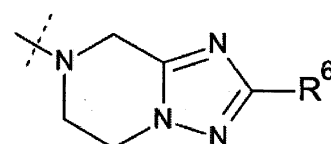
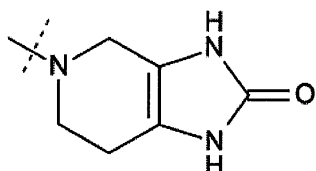
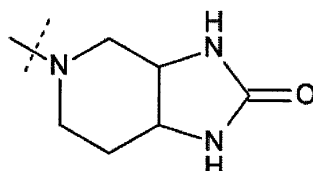
trong đó:

R¹ là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylalkoxy được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R³, R⁴ và R⁵;

A¹ là -N- hoặc -CR⁷-;

A² là -N- hoặc -CR⁸- và ít nhất một trong số A¹ và A² là -N-;

R² được chọn từ hệ vòng A, B, C, D, E, F, G, H, I, K và L;

**A****B****C****D****E****F****G****H****I****K****L**

R^3 , R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, hydroxyhaloalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkoxyalkyl, xycloalkylalkoxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, alkoxyhaloalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkyl, heteroxycloalkylalkoxy, phenyl, phenyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, halogen, hydroxy, xyano, alkylsulfanyl, haloalkylsulfanyl, xycloalkylsulfanyl, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, xycloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, xycloalkylsulfonyl, alkylcarbonyl amino, aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế, trong đó aminosulfonyl được thế, amino được thế và aminoalkyl được thế được thế trên nguyên tử nitơ bằng một đến hai phần tử thế độc lập được chọn từ H, alkyl,

xycloalkyl, xycloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylcacbonyl và xycloalkylcacbonyl, và trong đó phenyl được thế và pyridinyl được thế tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen, haloalkyl, alkoxy và haloalkoxy;

R^6 là H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, alkyl, haloalkyl hoặc xycloalkyl;

hoặc muối được dụng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế hoặc phenylalkoxy được thế, trong đó phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế và phenylalkoxy được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^3 , R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkylalkoxy, haloalkoxy, halogen, xyano và alkylcacbonyl amino.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^1 là phenylalkoxy được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 ;

A^1 là -N-;

A^2 là -N- hoặc -CR⁸-;

R^2 là hệ vòng A.

R^3 là haloalkoxy hoặc xyano;

R^4 là H hoặc halogen;

R^5 là H;

R^8 là H;

hoặc muối được dụng.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này được chọn từ:

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo [1,5-d] [1,4] diazepin-6-carboxylat;

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

2-fluoro-4-(trifluoromethoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

4-cyanobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-cyano-3-fluorobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-cyano-2-fluorobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

(4-cyano-2-propan-2-ylphenyl)methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-cyano-2-(2,2-dimethylpropanoylamino)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-cyano-2-(2,2-dimethylpropanoylamino)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-carbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]propan-1-ol;

3-Xyclopropyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-Etyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-tert-Butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril;

3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

3-(4-metoxyphenyl)-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

3-[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on;

3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

3-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-yl]propan-1-on;

(6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c] pyridin-5(4H)-yl)metanon;

(E)-3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]prop-2-en-1-on;

3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]propan-1-on;

4-metoxybenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

- 4-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-
5 dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-
dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- (3,4-diflophenyl)metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-
4,5,7,8- tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;
- 4-(diflometoxy)-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-
5- cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 3-flo-4-metoxybenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 4-metoxy-2-metylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 4-xyclopropylbenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- [2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;
- [3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;
- 3-clo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-
5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 2-metoxy-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]
pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- 2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-
c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-
carboxylat;
- 4-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;
- [3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-
cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-((3aR,7aR)-2-oxooctahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-5-cacbonyl)-8,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7(6H)-carboxylat;

và các muối được dụng của nó.

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

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

Benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

2-flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

4-xyanobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-xyano-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

4-xyano-2-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

(4-xyano-2-propan-2-ylphenyl)metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl) -5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-xyano-2-(2,2-dimetylpropanoylamino)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)- 5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo [1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-1-on;

3-Xyclopropyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-Etyl-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-yl)etoxy)benzonitril;

3-tert-butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril;

và các muối được dụng của nó.

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

(6-(2-xyclopropyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)isonicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-yl)(6,7-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)metanon;

(E)-3-[4-(diflometoxy)-3-flophenyl]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5- cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]prop-2-en-1-on;

4-(diflometoxy)-3-flobenzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5- cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[3-flo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl) -5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

3-clo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

2-metyl-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

và các muối được dụng của nó.

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

3-flo-4-(triflometoxy)benzyl 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-7,8-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

[4-(triflometoxy)phenyl]metyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-5,6,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-d][1,4]diazepin-7-carboxylat;

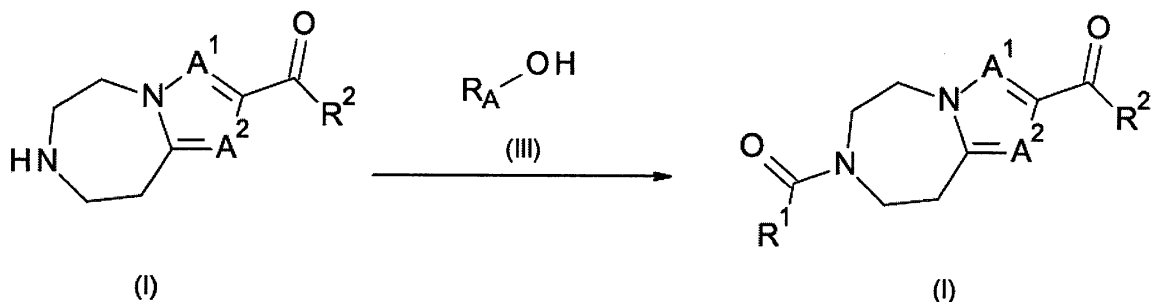
3-tert-Butyl-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-yl]etoxy]benzonitril;

và các muối được dụng của nó.

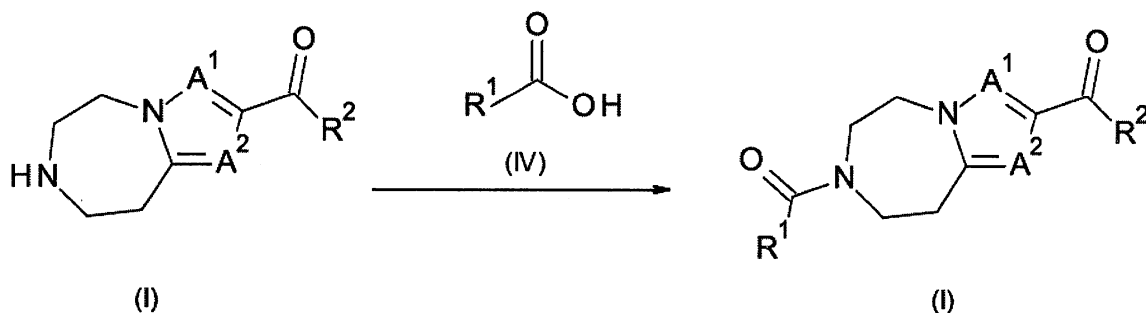
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này là benzyl 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]pyridin-5-cacbonyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-carboxylat và các muối được dụng của nó.

10. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, quy trình này bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (II) khi có mặt của hợp chất có công thức (III), trong đó R¹ là phenylalkoxy được thế bằng R³, R⁴ và R⁵, R^A

là phenylalkyl được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 và R^2 , R^3 , R^4 , R^5 A^1 và A^2 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.



11. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, quy trình này bao gồm bước phản ứng của hợp chất có công thức (II) khi có mặt của hợp chất có công thức (IV), trong đó R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế hoặc benzofuran-2-yl được thế, trong đó xycloalkyl được thế, xycloalkylalkyl được thế, phenyl được thế, phenylalkyl được thế, phenoxyalkyl được thế, phenylxycloalkyl được thế, phenylalkenyl được thế, phenylalkynyl được thế, pyridinyl được thế, pyridinylalkyl được thế, pyridinylalkenyl được thế, pyridinylalkynyl được thế, thiophenyl được thế, thiophenylalkyl được thế, thiophenylalkenyl được thế, thiophenylalkynyl được thế, 2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl được thế, 1H-indol-2-yl được thế và benzofuran-2-yl được thế được thế bằng R^3 , R^4 và R^5 và R^2 , R^3 , R^4 , R^5 A^1 và A^2 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.



12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.