



(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)



1-0024872

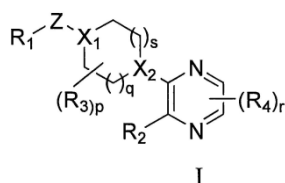
(51)⁷ C07D 401/04; A61K 31/5377; C07D
241/26; C07D 241/28; A61K 31/497;
A61P 25/00

(13) B

- (21) 1-2016-03276 (22) 13/02/2015
(86) PCT/US2015/015841 13/02/2015 (87) WO2015/123533 20/08/2015
(30) 61/940,294 14/02/2014 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/11/2016 344A
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) HOPKINS, Maria (US); ADAMS, Mark E. (US); BROWN, Jason W. (US);
HITCHCOCK, Stephen (US); KIKUCHI, Shota (JP); LAM, Betty (US);
MONENSCHEN, Holger (DE); REICHARD, Holly (US); SUN, Huikai (CN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZIN DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ LIÊN HỢP
PROTEIN G 6 (GPR6) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

trong đó hợp chất này hữu ích để làm chất điều biến thụ thể liên hợp protein G 6 (GPR6).
Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này, là hữu ích để điều trị các tình
trạng bệnh lý liên quan đến GPR6, quy trình điều chế các hợp chất này và các chất trung
gian của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược, dược lý, và thuốc. Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất điều biến thụ thể liên hợp protein G 6 (dưới đây được gọi là GPR6 - G-Protein-Coupled Receptor 6). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

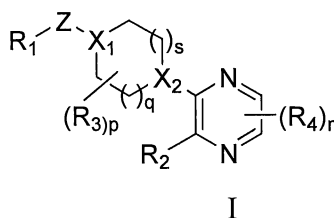
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất là chất điều biến thụ thể liên hợp protein G 6 (GPR6). GPR6 là GPCR mà truyền tín hiệu qua lộ trình Gs. Các thụ thể GPR6 được biểu hiện ở mức cao trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS), đặc biệt là tế bào gai trung bình (medium spiny neurons - MSNs) của vùng vân, với mức biểu hiện tối thiểu ở các mô ngoại biên. Các đích thể vân chủ yếu của việc phân bố dây thần kinh sinh dopamin tập trung vào tế bào gai trung bình (MSNs) của lộ trình đầu ra của dự vỏ não trung gai (gián tiếp) và chất đen thể vân (trực tiếp). MSNs của lộ trình đầu ra trực tiếp biểu hiện các thụ thể dopamin D1 trong khi chúng trong lộ trình gián tiếp biểu hiện các thụ thể D2. GPR6 được làm giàu ở thụ thể D2 biểu hiện MSNs trong vùng vân tại đó hoạt tính của GPR6 là trái ngược về mặt chức năng với việc truyền tín hiệu của thụ thể D2. Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của Gs liên hợp với GPR6 làm giảm cAMP trong MSNs và tạo ra sự lựa chọn về chức năng khác với dopamin được hoạt hóa bằng các thụ thể D2. Do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần, kể cả bệnh Parkinson.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất là chất điều biến thụ thể liên hợp protein G 6 (GPR6).

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl được thể tùy ý, C_{3-6} heteroxyclyl được thể tùy ý, C_{6-10} aryl được thể tùy ý, và C_{1-10} heteroaryl được thể tùy ý;

X_1 là N và X_2 là CH; hoặc

X_1 là CH và X_2 là N; hoặc

X_1 là N và X_2 là N;

khi X_1 là N, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_1 alkylen, C_1 haloalkylen, $-C(O)-$, và $-S(O)_2-$;

khi X_1 là CH, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_1 alkylen, C_1 haloalkylen, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, và $-S(O)_2-$;

q bằng 1;

s bằng 1;

R_2 là $-NR_6R_7$;

R_3 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và triflometyl;

p là 0, 1, hoặc 2;

R_4 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, xyano, hydroxy, halo, C_{3-6} heteroxyclyl, $-C(O)-R_8$, $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, và $-C(O)-OR_{11}$;

r bằng 1 hoặc 2;

R_6 là hydro;

R₇ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl và C₃₋₆ heteroxyclyl;

R₈ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và C₃₋₆ heteroxyclyl;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₆ alkyl;

R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₈ xycloalkyl; hoặc

R₉ và R₁₀ cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý có thêm 1 nguyên tử vòng khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S và tùy ý được thế ở nguyên tử cacbon vòng bất kỳ bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₃₋₆ heteroxyclyl, C₁₋₉ amit, C₁₋₆ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy và được thế ở nitơ vòng khác bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₃₋₈ xycloalkyl, và C₁₋₆ alkyl; và

R₁₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₈ xycloalkyl;

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa: hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng.

Hợp chất theo sáng chế là chất điều biến GPR6 và là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần, ví dụ, rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6 được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu. Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để làm thuốc, bao gồm để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6 được mô tả trong bản mô tả này, và bao gồm việc bào chế thuốc để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6 được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế chất điều biến GPR6 và các chất trung gian của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl” đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý, C₁₋₄ thioalkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycacbonyl, C₁₋₅ cacbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl được thế tùy ý, C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý, C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý, và C₆₋₁₀ aryl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là “C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycacbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế ở nitơ vòng bất kỳ bằng C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế ở nitơ vòng bất kỳ bằng C₁₋₄ alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý, C₁₋₄ thioalkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oxycacbonyl, C₁₋₅ cacbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl được thế tùy ý, halo, hydroxy, oxo, C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý, C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý, và C₆₋₁₀ aryl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là “C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycacbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆

heteroxyclyl tùy ý được thế ở nitơ vòng bất kỳ bằng C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế ở nitơ vòng bất kỳ bằng C₁₋₄ alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkyl” đề cập đến alkyl mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Cụ thể hơn, thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkyl” dùng để chỉ flometyl và diflometyl.

Thuật ngữ “C₁₋₈ sulfonyl” đề cập đến sulfonyl được liên kết với nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, hoặc phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkylen” đề cập đến alkylen, hóa trị hai, mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkylen” đề cập đến alkylen, hóa trị hai, mạch nhánh hoặc thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen. Cụ thể hơn, thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkylen” dùng để chỉ flometylen và diflometylen.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy” đề cập đến C₁₋₄ alkyl được gắn bởi nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₅ oxycacbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl được thế tùy ý, halo, hydroxy, C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý, và C₆₋₁₀ aryl được thế tùy ý. Mặc dù hiểu rằng trong trường hợp phần tử thế tùy ý là C₁₋₄ alkoxy hoặc hydroxy thì phần tử thế thông thường không ở vị trí alpha so với điểm gắn alkoxy, thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý” bao gồm các gốc ổn định và cụ thể là, bao gồm triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Cụ thể hơn là “C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, và phenyl được thế tùy ý. Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý” đề cập đến triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₉ amit” đề cập đến nhóm -C(O)NR_aR_b trong đó R_a được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, và R_b được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₃ alkyl, và phenyl được thể tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₇ amido” đề cập đến nhóm -NHC(O)R_c trong đó R_c được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, và phenyl được thể tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₅ carbamoyl” đề cập đến carbamat được liên kết với O hoặc N được thể bởi đầu tận C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₅ ureido” đề cập đến ure được thể tùy ý bởi C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₈ alkylamino” đề cập đến nhóm -NR_dR_e trong đó R_d là C₁₋₄ alkyl và R_e được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₆₋₁₀ aryl” đề cập đến hydrocacbon chưa bão hòa, được ghép đôi, đơn vòng và đa vòng, có năm đến mười nguyên tử cacbon, và bao gồm phenyl, và naphthyl.

Cụ thể hơn là “C₆₋₁₀ aryl” đề cập đến phenyl.

Thuật ngữ “C₆₋₁₀ aryl được thể tùy ý” đề cập đến C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thể bằng từ 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý, C₁₋₄ alkoxy được thể tùy ý, C₁₋₄ thioalkoxy, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oxycarbonyl, C₁₋₅ carbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, C₁₋₅ carbamoyl, C₁₋₆ sulfonylamido, aminosulfonyl, C₁₋₁₀ aminosulfonyl, C₁₋₅ ureido, xyano, halo, và hydroxyl.

Cụ thể hơn là “C₆₋₁₀ aryl được thể tùy ý” đề cập đến C₆₋₁₀ aryl được thể tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amin, triflometyl, và triflometoxy.

Cụ thể hơn nữa là “C₆₋₁₀ aryl được thể tùy ý” đề cập đến phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₅ oxycarbonyl” đề cập đến nhóm oxycarbonyl (-CO₂H) và C₁₋₄ alkyl este của nó.

Thuật ngữ “C₁₋₅ cacbonyloxy” đề cập đến nhóm cacbonyloxy (-O₂CR_f), trong đó R_f được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, ví dụ, axetoxy.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl” đề cập đến vòng alkyl đơn vòng hoặc vòng kép, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần (nhưng không hoàn toàn) có ba đến tám nguyên tử cacbon, và bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và các chất tương tự. Thuật ngữ này được hiểu là bao gồm xyclopentyl và xyclohexyl được ngưng tụ benzo.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl được thể tùy ý” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thể bằng từ 1 đến 6 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý, C₁₋₄ alkoxy được thể tùy ý, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C₁₋₁₀ heteroaryl được thể tùy ý, và phenyl được thể tùy ý.

Cụ thể hơn là “C₃₋₈ xycloalkyl được thể tùy ý” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, và C₁₋₄ alkyl được thể tùy ý bởi C₁₋₄ alkoxy, halo, và hydroxy.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkoxy” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl được gắn bởi oxy.

Các thuật ngữ “halogen” và “halo” đề cập đến nguyên tử clo, flo, bromo hoặc iodo.

Thuật ngữ “C₃₋₆ heteroxyclyl” đề cập đến nhân đơn vòng hoặc vòng kép, có 4 đến 8 cạnh, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần (nhưng không hoàn toàn) có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh và nhân này tùy ý bao gồm cacbonyl để tạo ra lactam hoặc lacton. Nên hiểu rằng trong trường hợp lưu huỳnh được bao gồm thì lưu huỳnh này có thể là một trong -S-, -SO-, và -SO₂-. Cũng nên hiểu rằng thuật ngữ này bao gồm các hệ vòng kép nối spiro. Ví dụ thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, oxetany, dioxolany, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, tetrahydrofuryl, hexahydropyrimidiny, tetrahydropyrimidiny, dihydroimidazolyl, và các chất tương tự. Nên hiểu rằng C₃₋₆ heteroxyclyl có thể được gắn ở dạng phần tử thể thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng.

Cụ thể hơn là “C₃₋₆ heteroxyclyl” được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, và tetrahydrofuryl.

Thuật ngữ “C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý” đề cập đến C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế ở các cacbon vòng bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycacbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl được thế tùy ý, C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, và phenyl được thế tùy ý; và tùy ý được thế ở nitơ vòng bất kỳ bằng phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý, C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là “C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý” đề cập đến C₃₋₆ heteroxyclyl được thế tùy ý trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo, và hydroxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ heteroaryl” đề cập đến nhân hoặc hệ nhân, đơn vòng hoặc đa vòng chưa bão hòa hoàn toàn, có năm đến mười ba cạnh, có một đến mười nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, thông thường là một đến bốn, nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, azepinyl, diazepinyl, benzazepinyl, benzodiazepinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazinyl, benzopyrazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrolopyridyl, quinazolyl, thienopyridyl, imidazopyridyl, quinolyl, isoquinolyl benzothiazolyl, và các chất tương tự. Nên hiểu rằng C₁₋₁₀ heteroaryl có thể được gắn ở dạng phần tử thế thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng trong trường hợp hình thức gắn này là có thể, ví dụ đối với pyrolyl, indolyl, imidazolyl, pyrazolyl, azepinyl, triazolyl, pyrazinyl, v.v.

Cụ thể hơn là “C₁₋₁₀ heteroaryl” được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, và pyrimidyl.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế ở cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ carbamoyl, C₁₋₆ sulfonylamido, aminosulfonyl, C₁₋₁₀ aminosulfonyl, C₁₋₅ ureido, C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý, xyano, halo, hydroxyl, oxo, nitro, C₁₋₅ cacbonyloxy, C₁₋₅ oxycarbonyl, và C₁₋₈ sulfonyl và tùy ý được thế bằng một phần tử thế ở mỗi nitơ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, C₁₋₈ sulfonyl, C₃₋₆ heterocyclyl được thế tùy ý, và phenyl được thế tùy ý.

Cụ thể hơn là “C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế trên nguyên tử cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₉ amit, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ vòng bởi C₁₋₄ alkyl.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₁₀ heteroaryl được thế tùy ý” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, diazolyl, pyridyl, pyrimidyl, và triazolyl, mỗi chất được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy và được thế tùy ý trên nguyên tử nitơ trên nhân bởi metyl.

Thuật ngữ “oxo” đề cập đến nguyên tử oxy liên kết đôi với cacbon, nguyên tử oxy này được gắn vào đó để tạo ra cacbonyl của keton hoặc aldehyt. Ví dụ, gốc pyridon được coi là oxo được thế C₁₋₁₀ heteroaryl.

Thuật ngữ “phenyl được thế tùy ý” đề cập đến nhóm phenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C₁₋₈ sulfonyl, và triflometyl.

Cụ thể hơn là “phenyl được thế tùy ý” đề cập đến nhóm phenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy,

C₁₋₉ amino, C₁₋₈ alkylamino, C₁₋₅ oxycarbonyl, xiano, halo, hydroxyl, nitro, và triflometyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆ sulfonylamido” đề cập đến nhóm -NHS(O)₂-R_g trong đó R_g được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “aminosulfonyl” đề cập đến -S(O)₂NH₂.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ aminosulfonyl” đề cập đến nhóm -S(O)₂NR_hR_i trong đó R_h được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl và R_i được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, và phenyl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “C₁₋₄ thioalkoxy” đề cập đến C₁₋₄ alkyl được gắn bởi nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối của các axit và bazơ hữu cơ hoặc axit và bazơ vô cơ được dụng. Các muối này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các muối được mô tả trong tài liệu Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Một ví dụ là muối hydroclorit.

Thuật ngữ “được thế”, kể cả khi được sử dụng trong cụm từ “được thế tùy ý” đề cập đến một hoặc nhiều gốc hydro của nhóm được thay thế bởi gốc không phải hydro ((các) phần tử thế). Nên hiểu rằng các phần tử thế có thể là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí được thế. Các sự kết hợp của các nhóm và các phần tử thế được đề xuất bởi sáng chế là chất ổn định hoặc khả thi về mặt hóa học.

Thuật ngữ “ổn định” đề cập đến các hợp chất gần như không biến đổi khi trải qua các điều kiện để cho phép điều chế chúng. Theo một ví dụ không giới hạn, hợp chất ổn định hoặc hợp chất khả thi về mặt hóa học là chất gần như không biến đổi khi được giữ tại nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, khi không có hơi ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong khoảng một tuần.

Nên hiểu rằng, trong trường hợp các thuật ngữ được định nghĩa ở đây đề cập đến số lượng của nguyên tử cacbon, số lượng được đề cập để chỉ nhóm được đề cập và không bao gồm các nguyên tử cacbon bất kỳ có thể có mặt trong (các) phần tử thế tùy ý trên đó.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất đồng phân. Tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối hình, và chất đồng phân phi đối hình, theo tỷ lệ bất kỳ, được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị được được dụng, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có cùng nguyên tử số, nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử trội. Các đồng vị thích hợp để có trong các hợp chất có công thức I bao gồm các đồng vị phóng xạ.

Các thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” và “hợp chất theo sáng chế” và các thuật ngữ tương tự bao gồm phương án theo công thức I và các phương án khác cụ thể hơn được bao hàm bởi công thức I được mô tả trong bản mô tả này và các hợp chất ví dụ được mô tả trong bản mô tả này và muối được dụng của mỗi hợp chất trong các phương án này.

(a) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I trong đó X_1 là CH và X_2 là N.

(b) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I trong đó X_1 là N và X_2 là N.

(c) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo phương án (a) và (b) trong đó một R_4 là xyano.

(d) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo phương án (a) và (b) trong đó R_4 được chọn từ nhóm xyano, $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, và $-C(O)-OR_{11}$.

(e) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), và (d) trong đó R_1 là C_{6-10} aryl được thể tùy ý.

(f) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), và (d) trong đó Z là C₁₋₆ alkylen.

(g) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), và (d) trong đó Z là C₁₋₆ haloalkylen.

(h) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (c), và (d), trong đó Z là -O-.

(i) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), và (d), trong đó Z là -C(O)-.

(j) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), và (i) trong đó R₂ là -NR₆R₇. Theo một phương án trong phương án (j), R₆ là hydro và R₇ là C₁₋₆ alkyl. Theo một phương án khác trong phương án (j), R₆ là hydro và R₇ là C₃₋₈ xycloalkyl. Theo một phương án khác nữa trong phương án (j), R₆ là hydro và R₇ là C₃₋₆ heteroxyclyl.

(k) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), và (j) trong đó s là 1.

(l) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), và (k) trong đó q là 1.

(m) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), và (l) trong đó R₄ là xyano và r là 2.

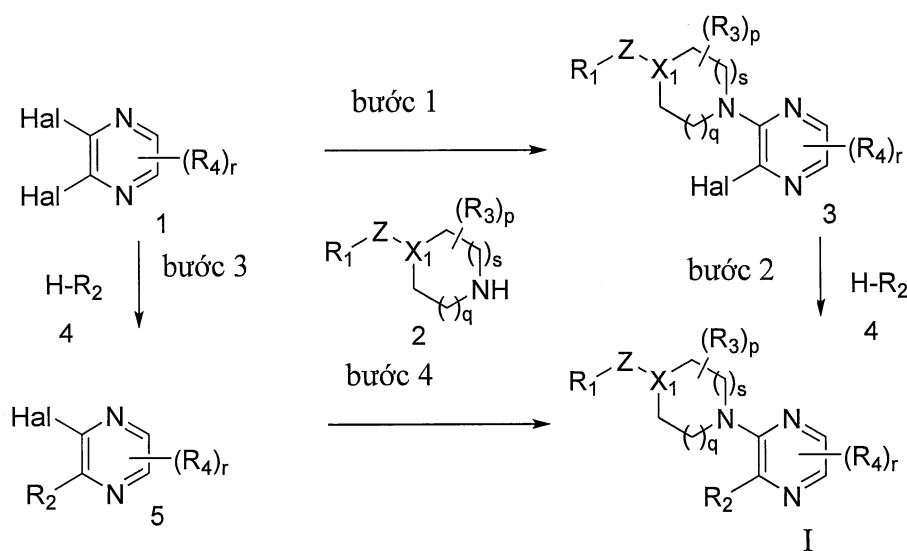
(m) Một phương án là phương án về các hợp chất có công thức I và theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), và (l) trong đó r là 1.

(ay) Một phương án khác là phương án về muối được dựng của một trong số các phương án nêu trên.

(az) Một phương án khác là phương án về muối được dựng của một trong số các hợp chất làm ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các quy trình khác nhau, một số quy trình được mô tả dưới đây. Tất cả các phần tử thế, trừ khi có quy định khác, là như được định nghĩa ở trên. Các sản phẩm của mỗi bước có thể được thu hồi bởi các phương pháp thông thường bao gồm chiết xuất, làm bay hơi, kết tủa, phương pháp sắc ký, lọc, nghiền, tinh thể hóa, và các phương pháp tương tự. Các quy trình có thể yêu cầu bảo vệ cho các nhóm nhất định, ví dụ hydroxy, amin, hoặc các nhóm carboxy để tối thiểu hóa các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn, sử dụng, và loại bỏ bảo vệ các nhóm là đã biết và được hiểu rõ như quy trình chuẩn, ví dụ, trong tài liệu T.W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). Trong các sơ đồ dưới đây, các nguyên liệu ban đầu là sẵn có trên thị trường hoặc có thể dễ dàng điều chế được bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Sơ đồ A



Sơ đồ A minh họa việc hình thành các hợp chất trong đó X_2 là N.

Trên Sơ đồ A, bước 1, hợp chất có công thức 1 phù hợp được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 3. Hợp chất có công thức 1 phù hợp là hợp chất trong đó Hal là halogen và R_4 và r là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng. Hợp chất có công thức 2 phù hợp là hợp chất trong đó R_1 , Z, R_3 , p , s , và q là mong muốn trong hợp chất có công thức I hoặc tạo ra hợp chất có công thức I cuối cùng có R_1 , Z, và R_3 như mong muốn. Các hợp chất có công thức 2 là sẵn có trên thị trường hoặc chúng có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng phương

pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, các hợp chất có công thức 2, trong đó Z là oxy có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu giữa piperidinol và rượu aryl.

Phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, n-butanol, dimetyl sulfoxit và các chất tương tự không cùng với hoặc cùng với bazơ, như diisopropyletylamin và trietylamin. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.

Cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức 1 còn có thể được xử lý bằng piperazin để tạo ra các hợp chất trong đó X_1 là N. Dẫn xuất piperazin có thể được cải biến tiếp bằng cách amin hóa, alkyl hóa, aryl hóa, amit hóa, sulfonyl hóa khử và các phương pháp tương tự để tạo ra hợp chất có công thức 3. Tương tự, piperazin này có thể được bảo vệ và xử lý như nêu trên sau khi khử nhóm bảo vệ ở bước sau, nếu muốn.

Trong Sơ đồ A, bước 2, hợp chất có công thức 3 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 4 phù hợp, thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức 4 phù hợp là HOR_5 hoặc HNR_6R_7 trong đó R_5 hoặc R_6 và R_7 là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng.

Khi hợp chất có công thức 4 là amin, HNR_6R_7 , phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, etanol, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự, không cùng với hoặc cùng với bazơ như natri hydroxit, diisopropyletylamin hoặc trietylamin. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 150°C.

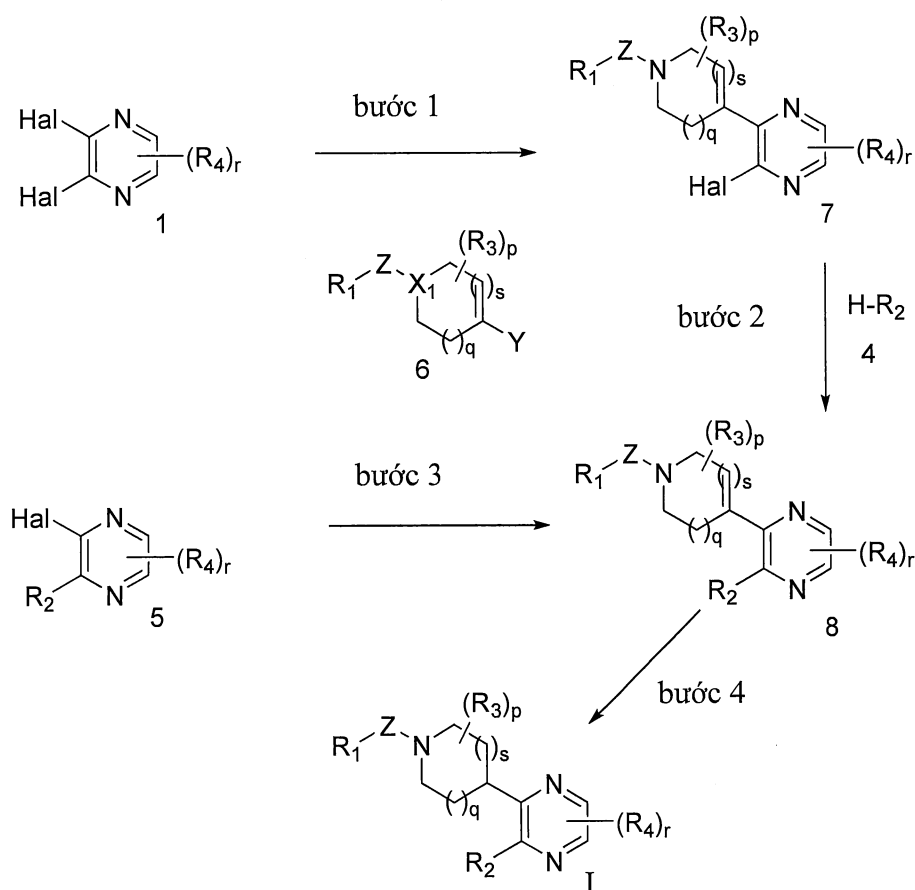
Khi hợp chất có công thức 4 là rượu, HOR_5 , phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự, với bazơ như natri hydrua, lithi hydrua, kali t-butoxit, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Theo cách khác, như được minh họa trên Sơ đồ A, bước 3, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây, hợp chất có công thức 1 phù hợp có thể được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 5.

Như được minh họa trên Sơ đồ A, bước 4, hợp chất có công thức 5 có thể được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 2 để tạo ra hợp chất có công thức I.

Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được rằng các bước trên Sơ đồ A có thể được biến đổi để tạo ra các hợp chất có công thức I. Cụ thể, trình tự của các bước yêu cầu để tạo ra các hợp chất có công thức I phụ thuộc vào hợp chất cụ thể được tổng hợp, hợp chất ban đầu, và tính không bền tương đối của các gốc được thế. Các biến đổi khác là có thể và có thể được các chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu được một cách dễ dàng.

Sơ đồ B:



Sơ đồ B minh họa việc hình thành các hợp chất trong đó X_2 là CH.

Trên Sơ đồ B, bước 1, hợp chất có công thức 1 phù hợp, như được mô tả trên đây, được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 6 phù hợp, thu được hợp chất có công thức 7. Hợp chất có công thức 6 phù hợp là hợp chất trong đó R_1 , Z , R_3 , p , s , và q là mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng hoặc tạo ra hợp chất có công thức

I cuối cùng có R_1 , Z, và R_3 như mong muốn và Y là axit bonic hoặc este của axit bonic. Cần phải hiểu là nhóm có ký hiệu R_1 -Z- có thể được thay thế bằng nhóm bảo vệ thích hợp, như metyl, benzyl, t-BOC, hoặc Cbz, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ này và ghép R_1 -Z- vào như mong muốn trong hợp chất có công thức I cuối cùng.

Các phản ứng này thường đã biết dưới dạng phản ứng Suzuki và là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Mặc dù phản ứng Suzuki được minh họa trên Sơ đồ B, cần phải hiểu rằng các phản ứng liên hợp tạo thành liên kết cacbon-cacbon khác có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức 6 có Y không phải là axit bonic hoặc este để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Trên Sơ đồ B, bước 2, hợp chất có công thức 7 được cho tiếp xúc với hợp chất có công thức 4 phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức 8. Hợp chất có công thức 4 phù hợp và điều kiện phản ứng chung được mô tả trên đây ở Sơ đồ A, bước 2.

Theo cách khác, Sơ đồ B, bước 3, mô tả phản ứng Suzuki của hợp chất có công thức 6 phù hợp và hợp chất có công thức 5 phù hợp như mô tả trên đây, thu được hợp chất có công thức 8.

Trên Sơ đồ B, bước 4, hợp chất có công thức 8 được khử thành hợp chất có công thức I. Các quá trình khử như vậy là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phản ứng này được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dioxan, etanol, metanol, isopropanol, tetrahydrofuran, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được tiến hành bằng cách sử dụng hydro và chất xúc tác, như chất xúc tác platin hoặc paladi.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết được rằng các bước trên Sơ đồ B có thể được biến đổi để tạo ra các hợp chất có công thức I. Cụ thể, trình tự của các bước yêu cầu để tạo ra các hợp chất có công thức I phụ thuộc vào hợp chất cụ thể được tổng hợp, hợp chất ban đầu, và tính không bền tương đối của các gốc được thế.

Cần phải hiểu rằng một số hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức I khác bằng cách tiến hành thêm các bước không được thể hiện ở đây. Các hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa theo nhiều cách khác nhau. Các phản ứng này bao gồm thủy phân, oxy hóa, khử, akyl hóa, amit hóa, và

các phản ứng tương tự. Tương tự, ở bước tùy ý, không được thể hiện trên hình vẽ trong các sơ đồ trên đây, các hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa thành muối được dùng bởi các phương pháp là đã biết và được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm để minh họa và không làm giới hạn, và thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế.

Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (Proton nuclear magnetic resonance - NMR) đã thu được đối với nhiều hợp chất trong số các hợp chất trong các ví dụ sau. Các độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được cho ở đơn vị phần trên một triệu trường thấp từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường cho ký hiệu của các đỉnh chính, bao gồm s (đơn), d (đôi), t (ba), q (bốn), m (đa), và br (rộng). Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường trừ khi được chỉ ra khác. Phổ khối, trừ khi có quy định khác, được ghi bằng cách sử dụng ion hóa tia điện tử (electrospray ionization - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển.

Các ví dụ dưới đây được tiến hành trong bình phản ứng phù hợp và được khuấy theo cách thông thường. Khi được chỉ rõ, các sản phẩm của các quy trình điều chế và ví dụ nhất định được tinh chế bằng HPLC. Khi được chỉ rõ, các sản phẩm của các quy trình điều chế chuẩn bị và ví dụ được tinh chế bằng HPLC.

Phương pháp HPLC A: Bơm: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; phần mềm: LCSolution. Cột Phenomenex Gemini® C18, 5 μ m, ID 30 x 100mm được sử dụng và rửa giải bằng gradien của ACN (chứa 0,035% TFA) và nước (chứa 0,005% TFA). ACN với gradien từ 10% đến 100% được sử dụng, trừ khi có quy định khác.

Phương pháp HPLC B: Bơm: Waters 2525 hoặc 2545; MS: ZQ; phần mềm: MassLynx. Cột Xbridge™ C18, 5 μ m, ID 30 x 75mm được sử dụng và rửa giải bằng gradien ACN (chứa 0,035% TFA) và nước (chứa 0,005% TFA).

Sau khi tách bởi phương pháp sắc ký, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thu được bằng cách làm bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn (ví dụ, GeneVac™), thiết bị làm bay hơi kiểu quay, bình làm bay hơi, làm đông khô nhanh, v.v.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả có nghĩa thông thường của chúng, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, chữ viết tắt sau được sử dụng: ACN (axetonitril); aq (nước); Boc hoặc t-BOC (tert-butoxycarbonyl); Cbz (carbobenzyloxy); DCM (diclometan); DMSO (dimetyl sulfoxit); TFA (axit trifloaxetic); HOAc (axit axetic), MeOH (metanol), PE (xăng), EA hoặc EtOAc (etyl axetat) và các chất tương tự.

Quy trình điều chế chuẩn bị 1: (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon

Dung dịch chứa 2-bromo-4-clo-1-flobenzen (175 μ L, 1,377mmol) trong THF (4,59ml) ở nhiệt độ -78°C được xử lý bằng n-BuLi (2,6M, 741 μ L, 1,928mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Bổ sung tert-butyl 4-(metoxy(metyl)carbamoyle)piperidin-1-carboxylat (250mg, 0,918mmol) làm một lần vào hỗn hợp này. Bể làm mát được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng thu được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Việc tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel tự động bằng cách sử dụng 10% EtOAc trong hexan tạo ra tert-butyl 4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (287,9mg, 92%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 364,20.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (287,9mg, 0,843mmol) trong dioxan (2,41ml) được xử lý bằng HCl (2,11ml, 8,43mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với hexan và lọc bằng cách hút để thu được (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon ở dạng muối HCl của nó (146mg, 62,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 242,20.

Quy trình điều chế chuẩn bị 2: 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin

Bổ sung DEAD (18,3ml, 115mmol) ở nhiệt độ 0°C nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4-diflophenol (10g, 77mmol), PPh_3 (30,2g, 115mmol) và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (30,9g, 154mmol) trong THF (400ml). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng EtOAc (3 x 400ml). Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Việc tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng

80:1 PE:EtOAc, tạo ra tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu (20g, 83%).

Dung dịch tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-carboxylat (20g, 63,8mmol) trong HCl/EtOAc với tỷ lệ 4:1 (250ml) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối HCl, ở dạng chất rắn màu trắng (15,4g, 97 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 8,95 (br d, 2H).

Quy trình điều chế chuẩn bị 3: 3-flo-4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril

Xử lý dung dịch 3,4-diflobenzonitril (28g, 201mmol) và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (40,5g, 201mmol) trong THF (500ml) bằng natri hydrua (4g, 100mmol) và khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel, thu được tert-butyl 4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (25g, 39%).

Khuấy dung dịch tert-butyl 4-(4-xyano-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (42g, 131mmol) được hòa tan trong HCl/EtOAc có tỷ lệ 4:1 (100ml) trong 5 giờ. Cô đặc hỗn hợp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl (12g, 36%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,89 (m, 2H), 2,14 (m, 2H); 3,08 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 220,7.

Quy trình điều chế chuẩn bị 4: 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

Bổ sung NaBH₄ (0,372g, 9,84mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(2,4-diflobenzoyl)piperidin-1-carboxylat (1,28g, 3,93mmol) trong MeOH (15,7ml) ở 0°C. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, tôi bằng dung dịch nước bão hòa NH₄Cl. Lốp hữu cơ được chiết bằng EtOAc, rửa bằng H₂O và làm khô trên MgSO₄. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm tạo ra tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn hút ẩm màu trắng.

Bổ sung DAST (242 μ L, 1,833mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,611mmol) trong DCM (3,055ml) ở -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, tiếp theo, tôi bằng MeOH. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu.

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 337 μ L, 1,348mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat (148mg, 0,449mmol) triệt quang trong dioxan (1,50ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 45°C trong thời gian 16 giờ, tiếp theo, cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (109mg, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Quy trình điều chế chuẩn bị 5: (R)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat được cho qua phương pháp tách SFC bất đối xứng để tạo ra (R)-tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat.

(R)-tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat (2,8g, 8,50mmol) được hòa tan trong EtOAc (20ml) và HCl (4M trong EtOAc, 21ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (2,1g, 93%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 229,9.

Quy trình điều chế chuẩn bị 6: (S)- 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin

tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat được cho qua phương pháp tách SFC bất đối xứng để tạo ra (R)-tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat. Muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế chuẩn bị 5, bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 229,9.

Quy trình điều chế chuẩn bị 7: 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm 2-flobenzenthioi (0,764ml, 7,15mmol), tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,816g, 6,5mmol), và K₂CO₃ (1,348g, 9,75mmol) trong ACN (16,25ml) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra tert-butyl 4-((2-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng (1,98g, 98%), mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,98g, 6,36mmol) trong THF (54,5ml) và MeOH (18,2ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa Oxone® (9,77g, 15,9mmol) đã được làm lạnh trong nước (54,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 giờ, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo là, dung dịch nước bão hòa NaCl, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 50% EtOAc với 0,1% trietylamin trong heptan tạo ra tert-butyl 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhợt (1,31g, 60%).

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,31g, 3,82mmol) trong dioxan (12,7ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (9,55ml, 38,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn màu trắng thu được được nghiền với hexan, lọc, gom, và làm đông khô nhanh qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng muối HCl của nó, dưới dạng chất rắn màu trắng (815,1mg, 76%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243,95.

Quy trình điều chế chuẩn bị 8: 4-((2-flo-4-metoxyphenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm 2,4-diflobenzenthioi (0,810ml, 7,15mmol), tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,816g, 6,5mmol), và K₂CO₃ (1,348g, 9,75mmol) trong ACN (16,25ml) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-((2,4-

diflophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (2,141g) dưới dạng dầu màu vàng, mà nó được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (2,141g, 6,50mmol) trong THF/MeOH (3:1, 74ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng dung dịch chứa Oxone® (9,99g, 16,25mmol) đã được làm lạnh trong nước (56ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm, được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và tiếp theo là, dung dịch nước bão hòa NaCl, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 40% EtOAc với 0,1% triethylamin trong heptan tạo ra tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,32g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 383,80.

Bổ sung natri metoxit (25,6μL, 0,138mmol, 5,4M trong MeOH) nhỏ giọt vào huyền phù chứa tert-butyl 4-((2,4-diflophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (50mg, 0,138mmol) trong MeOH (461μL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 20 phút tiếp theo, cô trong chân không. Tiến hành khử nhóm bảo vệ Boc bằng cách bổ sung HCl (138μL, 0,553mmol, 4M trong dioxan) vào hỗn hợp phản ứng thô trong 300μL dioxan. Khuấy ở 50°C trong thời gian 24 giờ, tiếp theo là cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (57mg) dưới dạng chất rắn màu trắng (10:1 hỗn hợp chất đồng phân vị trí). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 274,00.

Quy trình điều chế chuẩn bị 9: 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,0g, 3,58mmol), K₂CO₃ (0,742g, 5,37mmol), và 3-flobenzthiol (0,363ml, 4,30mmol) trong ACN (7,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 17 giờ, làm mát xuống 23°C và cho phân bố giữa EtOAc và nước. Tách các lớp, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô trong chân không để tạo ra tert-butyl 4-((3-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,115g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 255,9.

Hỗn hợp gồm nhôm oxit bazơ (3,0g, 29,4mmol) trong nước (0,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, bổ sung ACN (12ml) vào, tiếp theo là dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,115g, 3,58mmol) trong CHCl_3 (8ml). Tiếp theo, cho Oxone® (6,60g, 10,74mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 19 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 23°C, lọc, rửa bằng CHCl_3 , và rửa dịch lọc bằng nước (10ml). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, rửa bằng CHCl_3 , và làm khô trong chân không. Cặn thô được hòa tan trong toluen (5ml) và tinh chế bằng phép sắc ký ở áp suất trung bình bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 100% EtOAc với 0,1% triethylamin trong heptan trên cột silicagel 80g (Single Step™) để tạo ra tert-butyl 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,769g, 62,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365,9.

Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 5,50ml, 22,01mmol) ở nhiệt độ 23°C vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (756mg, 2,201mmol) trong dioxan (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 21 giờ để tạo ra huyền phù màu trắng. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng dioxan và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (582,6mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,9.

Quy trình điều chế chuẩn bị 10: 4-((3-metoxyphephenyl)sulfonyl)piperidin

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó được điều chế theo cách tương tự với Quy trình điều chế chuẩn bị 9, với ngoại trừ là clorofom bổ sung được sử dụng thay cho ACN ở bước thứ hai. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255,9.

Quy trình điều chế chuẩn bị 10: 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin

Hỗn hợp gồm tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,42g, 5,08mmol), 4-flobenzenthio (0,663ml, 6,10mmol) và K_2CO_3 (1,054g, 7,62mmol) trong ACN (12,71ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng cách hút và dung môi được loại bỏ để tạo ra tert-butyl 4-((4-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,5g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((4-flophenyl)thio)piperidin-1-carboxylat (1,5g) trong nước (16,06ml) và MeOH (16,06ml) được xử lý bằng Oxone® (5,92g, 9,63mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 6 giờ. Dung dịch này được lọc bằng cách hút và dung môi được loại bỏ để tạo ra tert-butyl 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,6g, 4,66mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((4-flophenyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (32,7mg, 0,095mmol) trong dioxan (238μL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 190μL, 0,762mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (25mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243,95.

Quy trình điều chế chuẩn bị 11: 1-(2,4-diflobenzyl)piperazin

Hỗn hợp gồm piperazin (26,5g, 308mmol) trong THF (350ml) được đun nóng đến 70°C và 1-(clometyl)-2,4-diflobenzen (5g, 30,8mmol) được bổ sung vào. Huyền phù này được đun nóng ở 70°C qua đêm. Chất rắn (piperazin) được lọc ra, và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6g, 92%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 213,04.

Quy trình điều chế chuẩn bị 12: 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin

Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (2,496g, 12,03mmol) trong THF (33,4ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng 2-flo-4-metoxyphenol (1,181ml, 10,03mmol) và triphenylphosphin (3,16g, 12,03mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 0°C và bổ sung nhỏ giọt DEAD (40% trọng lượng trong toluen, 5,95ml, 15,04mmol) vào qua xiranh. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 5 giờ, tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 10% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra tert-butyl 4-(2-flo-4-metoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (2,78g, 85%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 348,2.

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-flo-4-metoxypenoxy)piperidin-1-carboxylat (2,78g, 8,54mmol) trong dioxan (21,36ml) được xử lý bằng HCl (4M trong dioxan, 21,36ml, 85mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm. Phép sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 5% đến 30% MeOH trong DCM tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối HCl của nó (1,7g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 226,20.

Quy trình điều chế chuẩn bị 13: 4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin

Cho 4-clo-2-flophenol (0,15ml, 1,366mmol) và triphenylphosphin (391mg, 1,491mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (250mg, 1,242mmol) trong THF (4,14ml). Làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và cho nhỏ giọt DEAD (0,81ml, 2,050mmol) (40% trọng lượng trong toluen) vào. Đun nóng hỗn hợp ở 65°C trong 15 giờ. Cô đặc sản phẩm này và tinh chế qua sắc ký cột nhanh (0-100% EtOAc trong hexan), thu được tert-butyl 4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (270mg, 65%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 330,1.

Cho HCl (4N trong dioxan, 1,0ml, 4,09mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-carboxylat (270mg, 0,819mmol) trong dioxan (2,73ml). Khuấy hỗn hợp ở 40°C trong 1,5 giờ và sau đó cô đặc, thu được muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, 92%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 230,1.

Quy trình điều chế chuẩn bị 14: 5-clo-6-(xyclopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril

Cho xyclopropanamin (4,06ml, 57,9mmol) vào dung dịch 5,6-diclopyrazin-2,3-dicarbonitril (10,48g, 52,7mmol) trong THF (263ml) ở 0°C. Để ấm từ từ hỗn hợp phản ứng màu vàng sáng thu được đến 23°C và khuấy qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng này vào nước và chiết bằng EtOAc (3 x 250ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-100% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,9g, 51,0%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 220,0.

Quy trình điều chế chuẩn bị 15: 5-clo-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 14 sử dụng isopropylamin thay cho xyclopropanamin.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-100% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 72%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 222,0.

Quy trình điều chế chuẩn bị 16: metyl 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat

Dung dịch metyl 6-bromo-5-hydroxypyrazin-2-carboxylat (3g, 12,87mmol) và $POCl_3$ (40ml) được đun nóng hồi lưu trong 3 giờ và sau đó tôi bằng đá. Chiết hỗn hợp bằng DCM và các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc và tinh chế qua sắc ký nhanh (0-100% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0g, 75%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 208,0.

Quy trình điều chế chuẩn bị 17: metyl 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat

Dung dịch metyl 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat (5,75g, 27,8mmol) và propan-2-amin (11,83ml, 139mmol) trong dioxan (185ml) được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và nước muối, sau đó chiết bằng EtOAc (1 x 100ml) và DCM (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và dung môi được loại bỏ, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (5,79g, 91%) ở dạng chất rắn màu nâu. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 230,9.

Quy trình điều chế chuẩn bị 18: metyl 6-clo-5-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 17 sử dụng xyclopropanamin thay cho isopropanamin. Loại bỏ dung môi, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (hiệu suất 88%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 228,1.

Quy trình điều chế chuẩn bị 19: Axit 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic

Cho metyl 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (2,0g, 8,71mmol) trong dioxan (50ml) và natri hydroxit 1N (43,5ml, 43,5mmol) vào bình RB 50ml có cánh khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 2 giờ và cô đặc, thu được chất rắn màu vàng. Nghiền sản phẩm thô với axetonitril (100ml) và cho HCl đậm đặc vào để điều chỉnh độ đến 3. Thu gom chất kết tủa màu trắng thu được bằng cách lọc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2g, 100%). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23

(d, $J=6,35$ Hz, 6 H), 2,51 (dt, $J=3,54$, 1,89 Hz, 3 H), 4,30 (dt, $J=8,05$, 6,47 Hz, 1 H), 7,46 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 216,5.

Quy trình điều chế chuẩn bị 20: 6-clo-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit

Kết hợp axit 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic (1,3g, 6,03mmol), dimethylamin hydroclorua (0,541g, 6,63mmol), HATU (2,292g, 6,03mmol) và DIPEA (4,21ml, 24,11mmol) trong DMF (50ml) trong nitơ. Khuấy dung dịch ở 23°C trong 2 giờ, tôi bằng nước muối (100ml) và chiết bằng etyl axetat (100ml x 2). Các lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (30% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,9g, 61,5%); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 243,4.

Quy trình điều chế chuẩn bị 21: 6-clo-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 20 sử dụng methylamin hydroclorua thay cho dimethylamin hydroclorua. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (30% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 64%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 229,5

Quy trình điều chế chuẩn bị 22: 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril

Cho NH_4OH (21,0ml, 178mmol) vào dung dịch methyl 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (530mg, 2,308mmol) trong MeOH (11,5ml) ở 23°C. Đun nóng hỗn hợp phản ứng thu được ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50% EtOAc trong heptan), thu được 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxamit (326,5mg, 66%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 215,0.

Cho nhỏ giọt anhydrit trifloaxetic (0,858ml, 6,07mmol) qua xiranh vào dung dịch 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxamit (326mg, 1,519mmol) và TEA (1,69ml, 12,15mmol) trong DCM (7,59ml) ở 23°C và khuấy hỗn hợp phản ứng màu da cam thu được trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

nhanh (5-25% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 100%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 197,0.

Quy trình điều chế chuẩn bị 23: 6-clo-5-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 22 sử dụng metyl 6-clo-5-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carboxylat thay cho metyl 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (5-50% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 195,1.

Quy trình điều chế chuẩn bị 24: 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit

Đun nóng hỗn hợp metyl 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat (400mg, 1,932mmol), xesi cacbonat (1259mg, 3,86mmol) và 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (386mg, 1,546mmol) trong dioxan (20ml) ở 120 °C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, cần được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-50% EtOAc trong hexan), thu được metyl 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylat (451,4mg, 60,9 %). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,0.

Cho dung dịch NaOH 1N (3,53ml, 3,53mmol) vào dung dịch metyl 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy) piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylat (451,4mg, 1,176mmol) trong MeOH (10ml) ở 23°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Loại bỏ MeOH trong chân không, sau đó axit hóa dung dịch bằng HCl 1N đến độ pH bằng 3. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (10ml x 3), và làm khô các lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc, thu được axit 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic thô (600mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,0.

Dung dịch axit 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic (600mg, 1,62mmol), dimetylamin hydroclorua (265mg, 3,25mmol), HATU (926mg, 2,43mmol) và DIPEA (1,134ml, 6,49mmol) trong DMF (10,0ml) trong nito được khuấy ở 23°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sau đó hòa tan cần trong DCM, rửa bằng H₂O, làm khô trên Na₂SO₄ khan và lọc. Loại bỏ dung môi

trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (700mg), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 397,0.

Quy trình điều chế chuẩn bị 25: 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril

Đun nóng hỗn hợp methyl 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat (500mg, 2,415mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (680mg, 2,72mmol) và TEA (1,010ml, 7,25mmol) trong DCM (20ml) ở 120°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ, thu được methyl 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylat thô (950mg, 102%), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 383,8.

Đun nóng hỗn hợp methyl 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxylat (800mg, 2,085mmol) và NH_4OH (20ml, 154mmol) trong MeOH (20ml) ở 90°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ, thu được 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit thô (650mg, 85%).

Cho nhỏ giọt TFAC (0,192ml, 1,356mmol) vào dung dịch 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit (250mg, 0,678mmol) và TEA (0,425ml, 3,05mmol) trong DCM (15ml) ở 0°C. Sau đó, để ấm dung dịch phản ứng đến 23°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng DCM. Cô đặc lớp hữu cơ trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (220mg, 93%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 350,8.

Quy trình điều chế chuẩn bị 26: 6-clo-5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 25 sử dụng 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat và 4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin hydroclorua làm tác nhân phản ứng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 66,7%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,8.

Quy trình điều chế chuẩn bị 27: 6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 25 sử dụng 5,6-diclopyrazin-2-carboxylat và 4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua làm tác nhân phản ứng, thu được 6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril ở dạng bazơ tự do của nó (hiệu suất 30% sau 3 bước).

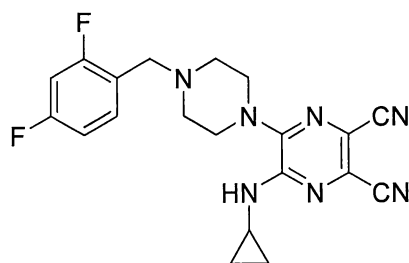
Quy trình điều chế chuẩn bị 28 và 29: (S)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril và (R)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril

Tách 6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril triệt quang (240mg, 0,654mmol) từ bước trên bằng phương pháp tách SFC bất đối xứng, thu được (S)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril (120mg, 50,0%) và (R)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril (100mg, 41,7%).

Quy trình điều chế chuẩn bị 30: 3,6-diclo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril

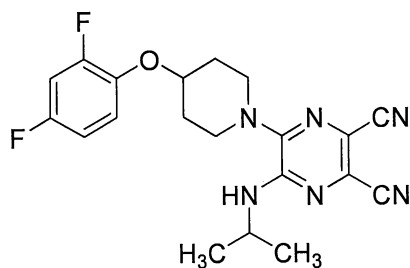
Cho propan-2-amin (4,09ml, 48,0mmol) vào dung dịch 3,5,6-triclopyrazin-2-carbonitril (5g, 23,99mmol) trong dioxan (20ml) ở 0°C trong nitơ. Khuấy dung dịch phản ứng ở 23°C trong 4 giờ, sau đó tôi bằng nước muối (300ml) và chiết bằng ethyl axetat (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (5-30% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5g, 90%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 4,22 (dt, J=8,05, 6,47 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 231,0.

Ví dụ 1: 5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2,3-dicarbonitril



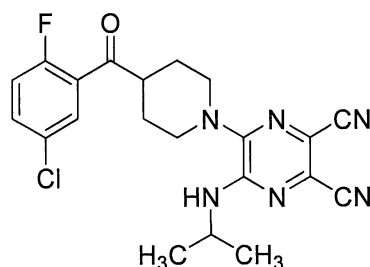
Khuấy dung dịch 1-(2,4-diflobenzyl)piperazin hydroclorua (400mg, 1,608mmol), 5-clo-6-(xyclopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril (353mg, 1,608mmol) và DIPEA (702 μ L, 4,02mmol) trong DCM (16,1ml) ở 23°C trong 4 giờ. Sau khi dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-10% MeOH trong DCM), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (456mg, 71,7%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 396,0.

Ví dụ 2: 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril



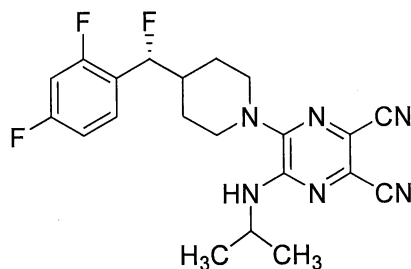
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 1 sử dụng 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua và 5-clo-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril làm tác nhân phản ứng. Dung môi được loại bỏ trong chân không, thu được sản phẩm thô (hiệu suất 99%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 3: 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril



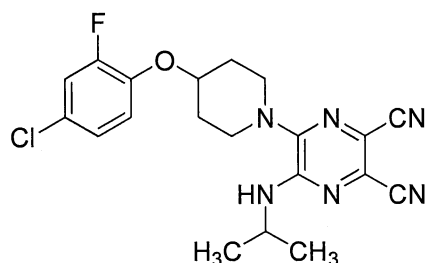
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 1 sử dụng (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanon hydroclorua và 5-clo-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril làm tác nhân phản ứng. Dung môi được loại bỏ trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 427,0.

Ví dụ 4: (R)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-pyrazin-2,3-dicarbonitril



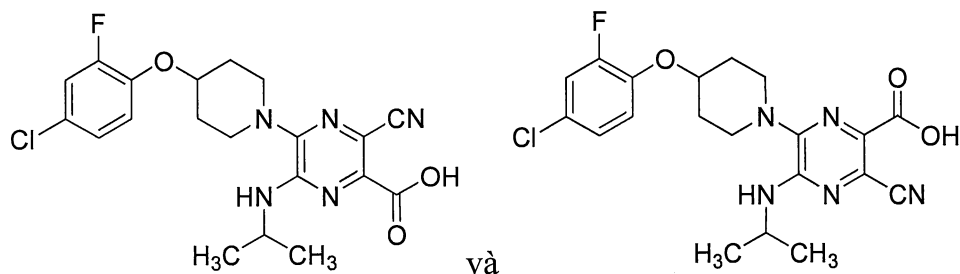
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chuẩn bị 1 sử dụng (R)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua và 5-clo-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril làm tác nhân phản ứng. Loại bỏ dung môi, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng thô (hiệu suất 96%) ở dạng chất rắn màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 415,0.

Ví dụ 5: 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril



Cho từ từ propan-2-amin (64,8 μL , 0,754mmol), sau đó là DIPEA (395 μL , 2,261mmol) vào dung dịch 5,6-diclopypirazin-2,3-dicarbonitril (150mg, 0,754mmol) trong DCM (7,5ml) ở 0°C . Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ này trong 1 giờ, sau đó bổ sung 4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin hydroclorua (281mg, 1,055mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 2 giờ và sau đó làm ấm đến 23°C trong 2 giờ. Sau khi dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-60% EtOAc trong heptan), thu được bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này (212mg, 67,8%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,35$ Hz, 6 H), 1,83 (dtd, $J=12,63$, 8,45, 8,45, 3,66 Hz, 2 H), 2,05 (ddd, $J=9,64$, 6,71, 3,66 Hz, 2 H), 3,23 (ddd, $J=12,94$, 9,03, 3,42 Hz, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 2 H), 4,15 - 4,25 (m, 1 H), 4,70 (dt, $J=7,81$, 3,91 Hz, 1 H), 7,22 (dq, $J=8,85$, 1,44 Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 8,10 - 8,10 (m, 1 H) ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,85.

Ví dụ 6: Axit 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6- (isopropylamino)-pyrazin-2-carboxylic và axit 6-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-5- (isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic

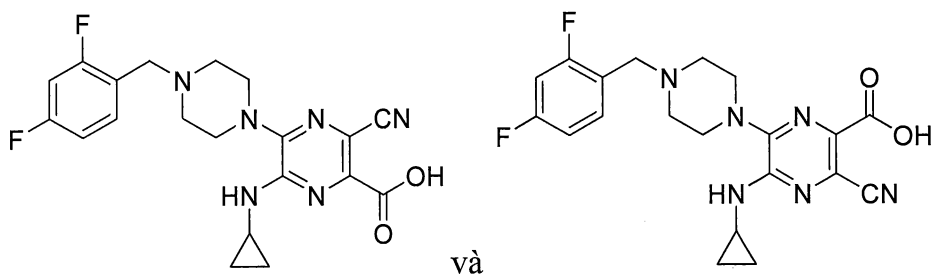


Cho dung dịch KOH 2N (0,362ml, 0,723mmol) vào dung dịch 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril (150mg, 0,362mmol) trong MeOH (1,0ml) và dioxan (2,0ml). Khuấy dung dịch phản ứng ở 23°C trong 4 giờ. Sau đó, cho 3,0ml dung dịch HCl 1N vào để điều chỉnh độ pH đến bằng 1-2. Tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ hỗn hợp dung môi trong chân không, sản

phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-60% EtOAc trong heptan), thu được hỗn hợp metyl 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat và metyl 6-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (148mg, 91%) ở dạng dầu màu vàng. $[M+H]^+$ 447,9.

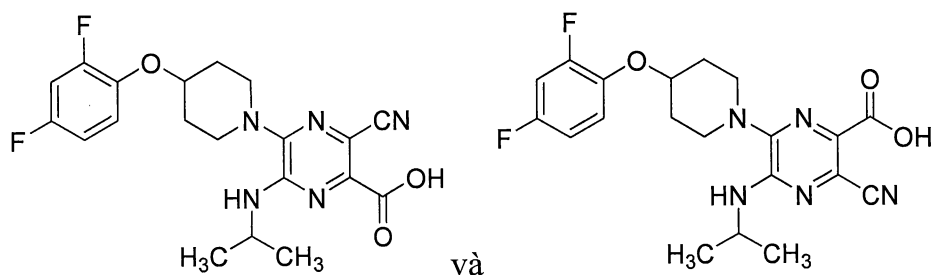
Cho dung dịch KOH 2N (184 μ L, 0,368mmol) vào dung dịch của hỗn hợp metyl 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat và metyl 6-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (132mg, 0,295mmol) trong dioxan (2,0ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 23°C trong 2 giờ. Sau đó, dùng dung dịch HCl 1N để điều chỉnh độ pH đến bằng 3-4. Sau khi loại bỏ hỗn hợp dung môi trong chân không, thu được hỗn hợp các hợp chất nêu ở đề mục này (154mg, 83% trọng lượng sản phẩm mong muốn), sản phẩm này được làm khô bằng độ chân không cao trong 5 giờ và được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 433,9.

Ví dụ 7: Axit 3-xyano-6-(xyclopropylamino)-5-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic và axit 3-xyano-5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic



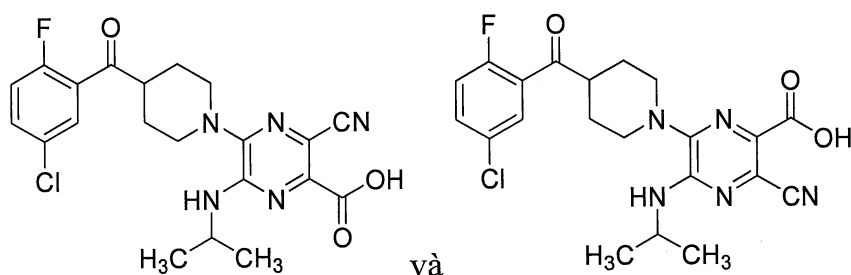
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 6 sử dụng 5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)-piperazin-1-yl)pyrazin-2,3-dicarbonitril thay cho 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp thô của hai chất đồng phân vị trí, các sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 415,0.

Ví dụ 8: Axit 3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit 3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic



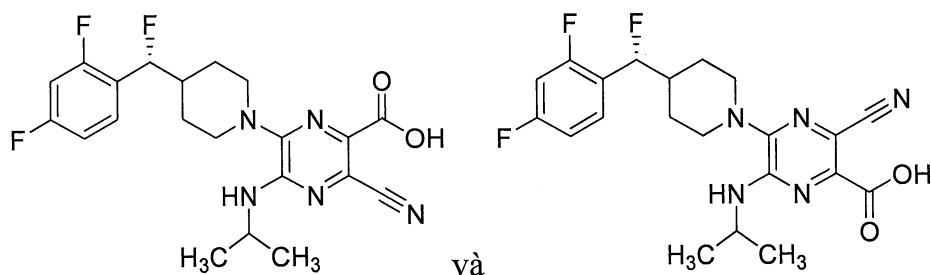
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 6 sử dụng 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril thay cho 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp thô của hai chất đồng phân vị trí, các sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 9: Axit 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit 6-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic



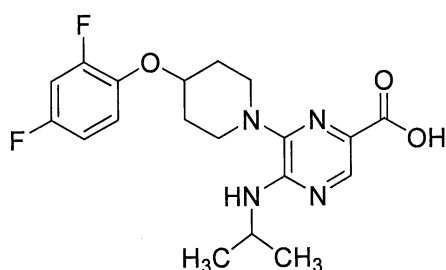
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 6 sử dụng 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril thay cho 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp thô của hai chất đồng phân vị trí, các sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446,0.

Ví dụ 10: Axit (R)-3-xyano-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit (R)-3-xyano-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 6 sử dụng (R)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril thay cho 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)-piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp thô với tỷ lệ 1:1 của hai chất đồng phân vị trí (hiệu suất 83%), các sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

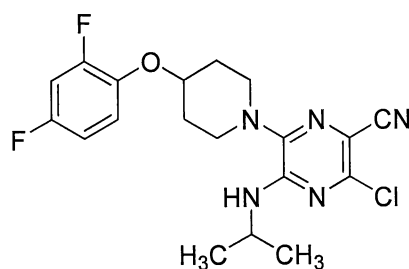
Ví dụ 11: Axit 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-pyrazin-2-carboxylic



Cho nhỏ giọt TEA (0,55ml, 3,92mmol) vào dung dịch metyl 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (300mg, 1,306mmol) và 4-(2,4-diflophenoxy)-piperidin (418mg, 1,959mmol) trong DMSO (10ml) được khuấy. Khuấy hỗn hợp thu được ở 120°C trong 5 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ, thu được metyl 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-pyrazin-2-carboxylat, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 407,0.

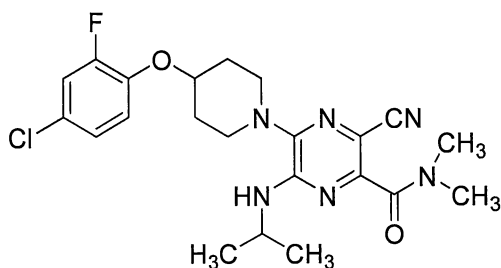
Cho dung dịch NaOH 2N (20ml) vào dung dịch methyl 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylat (350mg, 0,861mmol) trong MeOH (10ml). Khuấy dung dịch thu được ở 23°C trong 12 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng trong chân không và sau đó rót vào nước (10ml), axit hóa bằng HCl 2N để điều chỉnh độ pH đến bằng 3, và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-70% EtOAc trong hexan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (280mg, 83 %) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 393,0.

Ví dụ 12: 3-clo-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



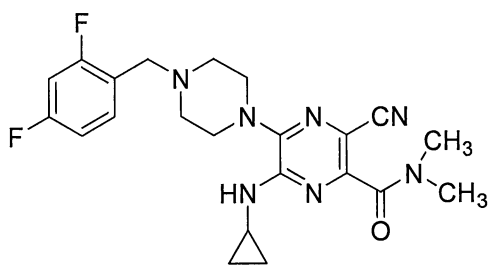
Đun nóng hỗn hợp 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (4,31g, 6,92mmol), diaxetoxypaladi (0,777g, 3,46mmol), Cs₂CO₃ (16,92g, 51,9mmol), 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (6,48g, 26,0mmol) và 3,6-diclo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril (4g, 17,31mmol) trong toluen (10ml) trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 giờ. Lặp lại phản ứng với lượng và điều kiện phản ứng giống hệt cho 8 mẻ. Sản phẩm của các mẻ được thu gom, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-30% EtOA trong heptan), sau đó thực hiện tinh chế SFC, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (900mg, 13%) ở dạng một chất rắn. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,62 - 1,83 (m, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 2 H), 3,45 - 3,62, (m, 2 H), 3,98 (ddd, J=13,30, 6,47, 3,66 Hz, 2 H), 4,17 (dd, J=14,16, 6,35 Hz, 1 H), 4,60 (dt, J=7,81, 3,91 Hz, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 (d, J=7,81 Hz, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 408,4.

Ví dụ 13: 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit



Cho HATU (36,4mg, 0,096mmol) và DIPEA (50,1 μ L, 0,287mmol) vào dung dịch hỗn hợp axit 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit 6-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic (50mg, 0,096mmol trong DMF (0,96ml) ở 23°C. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng trong 10 phút, cho dimetylamin (96 μ L, 0,191mmol) vào. Sau đó, khuấy dung dịch thu được ở 23°C trong 2 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, sau đó tiến hành tinh chế SFC, thu được bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này (5,4mg, 12%) ở dạng màng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,28 (d, $J=6,35$ Hz, 6 H), 1,94 - 2,02 (m, 2 H), 2,12 - 2,20 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,12 - 3,19 (m, 2 H), 3,14 (s, 3H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 4,30 (spt, $J=6,59$ Hz, 1 H), 4,59 (tt, $J=7,38, 3,60$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H) ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 460,9.

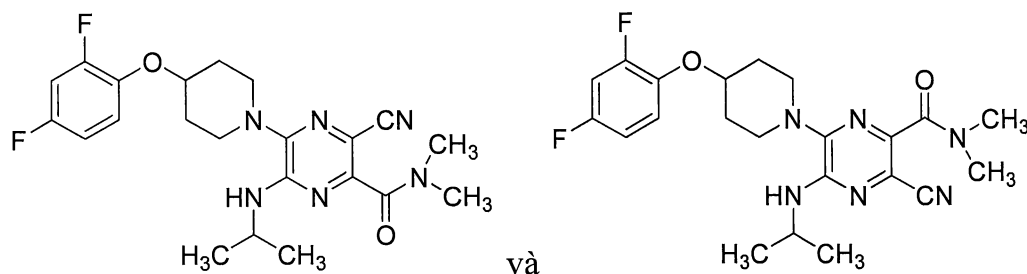
Ví dụ 14: 3-xyano-6-(xyclopropylamino)-5-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 13 sử dụng hỗn hợp axit 3-xyano-6-(xyclopropylamino)-5-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic và axit 3-xyano-5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic làm tác nhân phản ứng. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bazơ tự do của nó ở dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 11%). ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,61 - 0,69 (m, 2

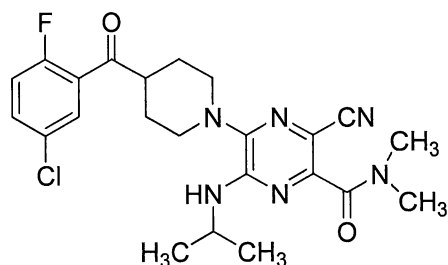
H), 0,79 - 0,91 (m, 2 H), 2,81 (tt, $J=7,20, 3,78$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 3,12 - 3,29 (m, 2 H), 3,15 (s, 3H), 3,36 - 4,00 (m, 6 H), 4,49 (s, 2 H), 7,09 - 7,28 (m, 2 H), 7,67 (td, $J=8,54, 6,35$ Hz, 1 H) ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 442,0.

Ví dụ 15 và 16: 3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit và 3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit



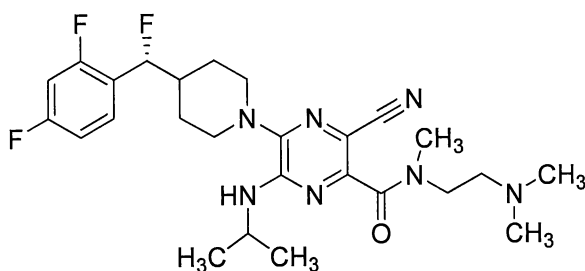
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 13 sử dụng hỗn hợp axit 3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)-piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit 3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic làm tác nhân phản ứng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, sau đó tiến hành tách SFC, thu được 3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit (hiệu suất 14,5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. 1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) ppm 1,23 - 1,30 (m, 6 H) 1,86 - 2,00 (m, 3 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 7 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,50 (td, $J=7,44, 3,66$ Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,0; và 3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit (hiệu suất 2,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,27 (d, $J=6,83$ Hz, 6 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,03 - 2,19 (m, 2 H), 3,02 - 3,18 (m, 6 H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,49 - 3,70 (m, 2 H), 4,25 (t, $J=6,35$ Hz, 1 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 6,77 - 6,93 (m, 1 H), 6,98 (ddd, $J=11,35, 8,42, 3,17$ Hz, 1 H,) 7,17 (td, $J=9,28, 5,37$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 445,4.

Ví dụ 17: 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 13 sử dụng hỗn hợp axit 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit 6-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic làm tác nhân phản ứng. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp B thu được muối TFA của nó (hiệu suất 44%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) ppm 1,22 - 1,29 (m, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 2,89 - 2,97 (m, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 3,09 - 3,15 (m, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 4,28 (t, $J=6,35$ Hz, 1 H) 7,28 (dd, $J=10,25, 8,79$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,0.

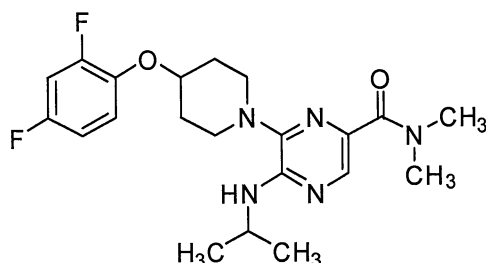
Ví dụ 18: (R)-3-xyano-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-N-(2-(dimethylamino)etyl)-6-(isopropylamino)-N-metylpyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 13 sử dụng hỗn hợp axit (R)-3-xyano-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic và axit (R)-3-xyano-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic (1:1), và N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin làm tác nhân phản ứng. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng 50:1 đến 15:1 DCM:MeOH, sau đó tiến hành tinh chế SFC, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 17%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27 (d, $J=5,2$ Hz, 6 H), 1,57-1,60 (m,

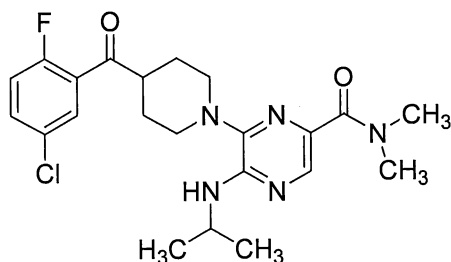
2 H), 3,57 (br. s., 8 H), 4,48 (s, 2 H), 4,66 (quin, $J=6,59$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68 (td, $J=8,54, 6,35$ Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 518,1.

Ví dụ 19: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit



Đun nóng hỗn hợp 6-clo-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit (50mg, 0,206mmol), DIPEA (0,144ml, 0,824mmol) và 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua (103mg, 0,412mmol) trong dioxan (2,0ml) ở 180°C trong lò vi sóng trong 4 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (10mg, 12%) ở dạng màng màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 (d, $J=6,35$ Hz, 6 H), 1,77 - 1,97 (m, 2 H), 2,07 (br. s., 2 H), 2,81 - 3,00 (m, 2 H), 3,15 (d, $J=19,53$ Hz, 2 H), 3,38 (m, 6 H), 4,22 (dd, $J=14,40, 6,59$ Hz, 1 H), 4,54 (dt, $J=7,93, 4,09$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,08 (m, 1 H), 7,21 - 7,43 (m, 2 H), 8,01 (s, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,4.

Ví dụ 20: 6-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit

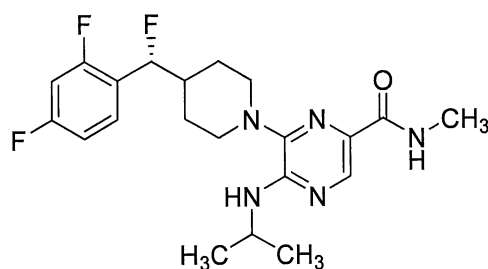


6-(4-((5-clo-2-flophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 19 sử dụng (5-clo-2-flophenyl)(piperidin-4-yl)metanol thay cho 4-

(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua. Tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, thu được 6-(4-((5-clo-2-flophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit ở dạng muối TFA của nó (47mg, 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,09 - 1,29 (m, 6 H) 1,36 (d, $J=12,69$ Hz, 1 H) 1,48 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 (d, $J=12,20$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 2 H,) 2,94 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,31 - 3,48 (m, 2 H) 4,19 (dd, $J=14,40, 6,59$ Hz, 1 H) 4,65 (d, $J=6,35$ Hz, 1 H) 5,98 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H) 7,15- 7,32 (m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 7,48 (dd, $J=6,10, 2,69$ Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H).; ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,3.

Cho Dess-Martin Periodinane (99mg, 0,233mmol) vào dung dịch 6-(4-((5-clo-2-flophenyl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit (42mg, 0,093mmol) trong DCM (5ml). Khuấy dung dịch phản ứng ở 23°C trong 2 giờ. hỗn hợp được lọc và tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A hai lần, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (0,5mg, 1,0%) ở dạng màng trong. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,29 (m, 6 H), 1,93 (m, 2 H,) 2,02 (m, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,33-3,34 (m, 6 H), 4,33 (m, 1 H), 4,61 (m, 1H), 7,26 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 8,07 (s, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,3.

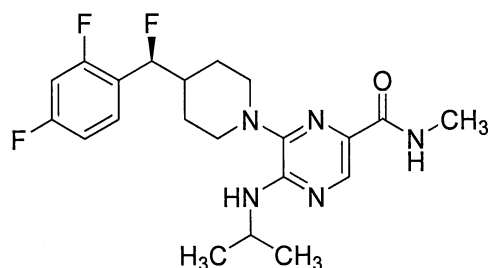
Ví dụ 21: (R)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N-metylpyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 19 sử dụng (R)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua và 6-clo-5-(isopropylamino)-N-metylpyrazin-2-carboxamit làm tác nhân phản ứng. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (hiệu suất 11%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, $J=6,35$ Hz, 6 H), 1,34 (d, $J=12,69$ Hz, 1 H), 1,49 - 1,78 (m, 2 H), 1,93 (d, $J=12,20$ Hz, 1 H), 2,09 (br. s., 1 H), 2,60 - 2,76 (m, 2 H), 2,77 (d, $J=4,88$ Hz, 3 H), 3,22 - 3,55 (m, 2 H,) 4,20 - 4,24 (m, 1

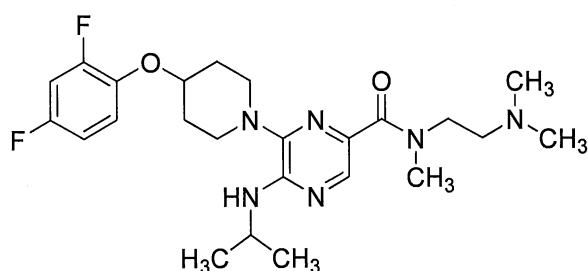
H,) 5,45 - 5,68 (m, 1 H), 6,13 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,20 (t, J=8,30 Hz, 1 H), 7,34 (t, J=10,01 Hz, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 1 H), 7,94 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422,2.

Ví dụ 22: (S)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 19 sử dụng (S)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua và 6-clo-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit làm tác nhân phản ứng. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (hiệu suất 14%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,20 (d, J=6,35 Hz, 6 H), 1,34 (d, J=11,72 Hz, 1 H), 1,49 - 1,78 (m, 2 H), 1,93 (d, J=13,18 Hz, 1 H), 2,09 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 2 H), 2,76-2,77 (d, J=4,9 Hz, 3H), 3,42-3,45 (m, 2 H), 4,19 - 4,26 (m, 1 H), 5,42 - 5,69 (m, 1 H), 6,12 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 1 H), 7,29 -7,40 (m, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 1 H), 7,94 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 422,2.

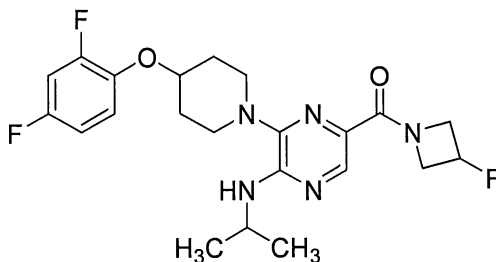
Ví dụ 23: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N-(2-(dimethylamino)-etyl)-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit



Cho DIPEA (0,02ml, 0,13mmol) vào dung dịch axit 6-(4-(2,4-diflophenoxy)-piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic (65mg, 0,166mmol),

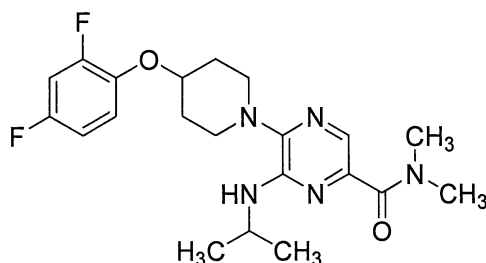
N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin (16,93mg, 0,166mmol) và HATU (126mg, 0,331mmol) trong THF (5ml). Khuấy dung dịch thu được ở 23°C trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng nước (10ml) và nước muối (2 x 10ml). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc, thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng 50:1 đến 2:1 DCM/MeOH, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (d, J=5,2 Hz, 6 H), 1,57-1,60 (m, 2 H), 3,57 (br. s., 8 H), 4,48 (s, 2 H), 4,66 (quin, J=6,59 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68 (td, J=8,54, 6,35 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 477,1.

Ví dụ 24: (6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino) pyrazin-2-yl)(3-floazetidin-1-yl)metanon



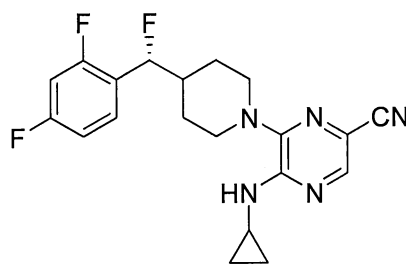
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 23 sử dụng 3-floazetidin hydroclorua thay cho N1,N1,N2-trimetyletan-1,2-diamin. Tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp B, thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 67,5%) ở dạng chất liệu bán rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,16 - 1,30 (m, 6 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,09 (br. s., 2 H) 2,91 (d, J=9,28 Hz, 2 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,34 (br. s., 1 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,21 - 4,42 (m, 2 H) 4,51 - 4,64 (m, 2 H) 4,83 - 4,95 (m, 1 H) 5,32 - 5,52 (m, 1 H) 6,33 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,24 - 7,39 (m, 2 H) 8,24 - 8,30 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450,0.

Ví dụ 25: 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit



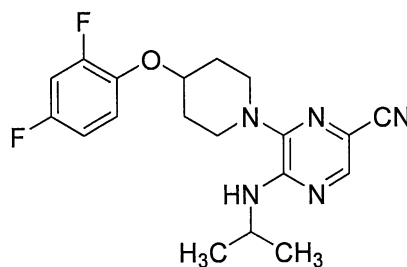
Đun nóng dung dịch 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit (300mg, 0,756mmol), propan-2-amin (89mg, 1,512mmol) và DIPEA (391mg, 3,02mmol) trong dioxan (2,0ml) ở 140 °C trong lò chiếu vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp B, thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, 9,1%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1,16 - 1,22 (m, 6 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 2,02 - 2,11 (m, 2 H) 2,91 - 3,00 (m, 5 H) 3,04 (s, 3 H) 3,39 (d, $J=3,91$ Hz, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 4,55 (tt, $J=8,05, 3,91$ Hz, 1 H) 5,81 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,0.

Ví dụ 26: (R)-5-(xyclopropylamino)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-pyrazin-2-carbonitril



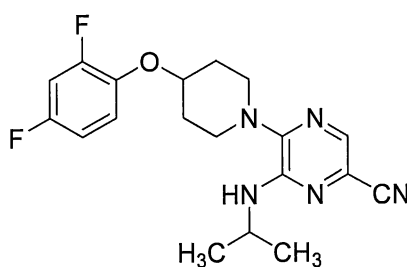
Đun nóng dung dịch 6-clo-5-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carbonitril (2mg, 10,28 μ mol), (R)-4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin hydroclorua (41,1mg, 0,155mmol) và DIPEA (26,6mg, 0,206mmol) trong dioxan (0,34ml) ở 120°C trong 10 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 40,6%) ở dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,67-0,70 (m, 2 H), 0,88-0,92 (m, 2 H), 1,43-1,45 (m, 1 H), 1,42-1,74 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 1 H), 2,08-2,13 (m, 1 H), 2,70-2,80 (m, 3 H), 3,32-3,60 (m, 2 H), 5,48 (dd, $J=42,2, 7,6$ Hz, 1 H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,08 (s, 1H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3.

Ví dụ 27: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 26 sử dụng 6-clo-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril và 4-(2,4-diflophenoxy)piperidin hydroclorua làm tác nhân phản ứng. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, thu được muối TFA của nó (hiệu suất 50,0%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,27-1,33 (m, 6 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 2,13-2,22 (m, 2 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 3,45-3,51 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 1 H), 4,50-4,53 (m, 1 H), 6,91-7,01 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,3.

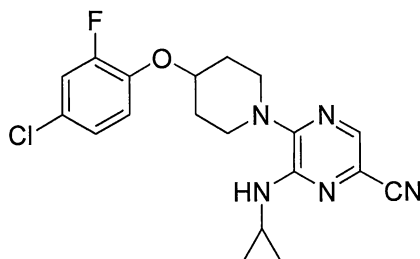
Ví dụ 28: 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



Đun nóng hỗn hợp 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril (150mg, 0,428mmol), propan-2-amin (0,728ml, 8,55mmol) và TEA (0,596ml, 4,28mmol) trong DMSO (5,0ml) ở 80°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng EtOAc. Cô đặc lớp hữu cơ và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10-100% EtOAc trong heptan), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53,7mg, 33,6%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,89-1,86 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 4,49-4,47

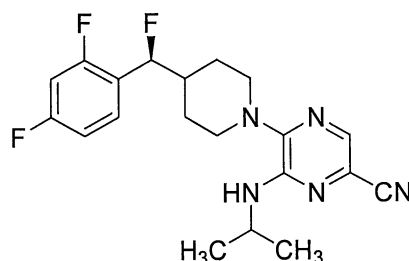
(m, 1H), 5,23 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 373,8.

Ví dụ 29: 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 28 sử dụng 6-clo-5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril và xyclopropanamin làm tác nhân phản ứng. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bazơ tự do của nó (hiệu suất 52%) ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,53 - 0,56 (m, 2 H) 0,86 - 0,91 (m, 2 H) 1,94 (ddt, $J=17,33$, 7,44, 3,72, 3,72 Hz, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 2 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 2 H) 3,46 - 3,52 (m, 3 H) 4,46 (tt, $J=7,26$, 3,48 Hz, 1 H) 5,12 (br. s., 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,03 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 (dd, $J=10,74$, 2,44 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 387,9.

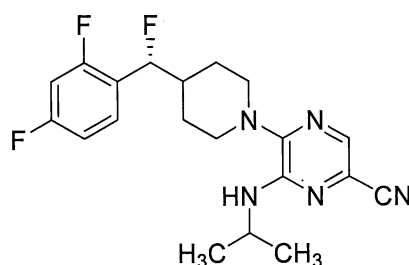
Ví dụ 30: (S)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 28 sử dụng (S)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril làm tác nhân phản ứng thay cho 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế

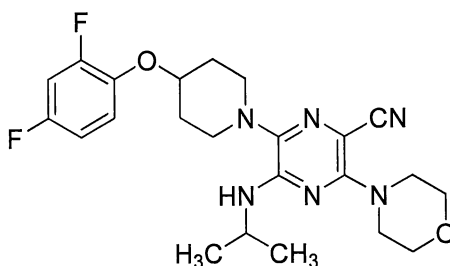
bằng HPLC, thu được muối HCl của nó (hiệu suất 14,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 5,50 (dd, $J=48, 7,2$ Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,9.

Ví dụ 31: (R)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-pyrazin-2-carbonitril



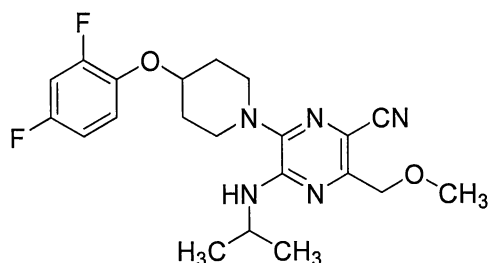
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 28 sử dụng (R)-6-clo-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril làm tác nhân phản ứng thay cho 6-clo-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng HPLC, thu được muối HCl của nó (hiệu suất 29,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,46-1,44 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 5,50 (dd, $J=48, 7,2$ Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,9.

Ví dụ 32: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-3-morpholino-pyrazin-2-carbonitril



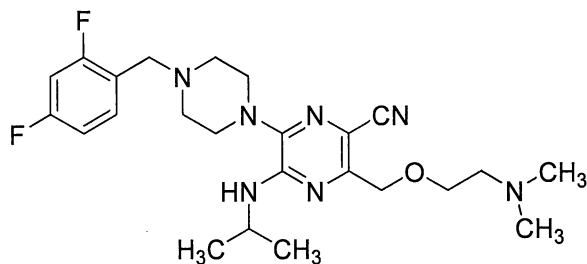
Kết hợp 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (12,21mg, 0,020mmol), diacetoxypaladi (2,202mg, 9,81 μ mol), Cs₂CO₃ (47,9mg, 0,147mmol), 3-clo-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril (20mg, 0,049mmol) và morpholin (8,54mg, 0,098mmol) trong toluen (10ml). Đun nóng hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (4mg, 18%) ở dạng màng màu nâu vàng. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,12 - 1,37 (m, 6 H), 1,94 (td, J=8,54, 4,39 Hz, 2 H), 2,04 - 2,21 (m, 2 H), 2,88 (ddd, J=12,33, 8,91, 3,17 Hz, 2 H), 3,17 - 3,29 (m, 2 H), 3,53 - 3,67 (m, 4 H), 3,73 - 3,86 (m, 4 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 6,80 - 6,92 (m, 1 H), 6,98 (ddd, J=11,35, 8,67, 2,93 Hz, 1 H), 7,17 (td, J=9,28, 5,37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 459,4.

Ví dụ 33: 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-3-(metoxymetyl)pyrazin-2-carbonitril



Kết hợp 3-clo-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-pyrazin-2-carbonitril (50mg, 0,123mmol), PdCl₂ (dppf) (8,97mg, 0,012mmol), kali metoxymetyltrifloborat (74,5mg, 0,490mmol) và Na₂CO₃ 2N (0,5ml) trong dioxan (1,0ml). Đun nóng hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và tinh chế bằng HPLC sử dụng Phương pháp A hai lần, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (6mg, 10%) ở dạng màng màu vàng. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) ppm 1,27 (d, J=6,35 Hz, 6 H) 1,87 - 2,04 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 3,05 (ddd, J=12,45, 8,54, 3,42 Hz, 2 H) 3,37 - 3,50 (m, 2 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 4,43 - 4,53 (m, 3 H) 6,80 - 6,93 (m, 1 H) 6,98 (ddd, J=11,35, 8,66, 2,93 Hz, 1 H) 7,17 (td, J=9,28, 5,37 Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 418,4.

Ví dụ 34: 6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-3-((2-(dimethylamino)etoxy)metyl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế theo quy trình tương tự với quy trình ở Ví dụ 33 sử dụng kali 2-(dimethylamino)etoxymetyltrifloborat thay cho kali metoxymetyltrifloborat. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA của nó (hiệu suất 2%) ở dạng màng trong. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,26 - 1,29 (m, 6 H), 2,94 (s, 6 H), 3,24-3,46 (m, 6 H), 3,67 (s, 2H), 3,95-3,97 (m, 2H), 4,38-4,39 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 4H), 7,12 - 7,30 (m, 2 H), 7,67 (d, $J=6,35$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,4.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc ở dạng chế phẩm được. Trong thực tiễn, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng các chế phẩm được, tức là, trong hỗn hợp với ít nhất một tá dược được dụng. Tỷ lệ và loại (các) tá dược được dụng bất kỳ được xác định bởi các thuộc tính của hợp chất được lựa chọn theo sáng chế, đường dùng được lựa chọn, và thông lệ được tiêu chuẩn.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm được bao gồm: hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá dược được dụng.

Để điều trị một cách có hiệu quả cho bệnh nhân cần điều trị, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng và đường dùng bất kỳ làm cho hợp chất này sinh khả dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều đường dùng, bao gồm đường miệng, cụ thể là bởi các viên nén và các viên nang. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng các đường ngoài đường tiêu hóa, cụ thể hơn là bằng cách hít, dưới da, trong bắp, trong tĩnh mạch, trong động mạch, thẩm thấu qua da, đường mũi, trực tràng, âm đạo, mắt, tại chỗ, dưới lưỡi, và trong má, trong bụng, trong mỡ, tiêm ống tủy và thông qua việc phân phối cục bộ ví dụ bằng ống thông hoặc ống nong động mạch.

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng lựa chọn dạng và đường dùng thích hợp dựa trên các đặc tính cụ thể của hợp chất được lựa chọn, sự rối loạn hoặc tình trạng cần được điều trị, rối loạn hoặc tình trạng, và các trường hợp liên quan khác. Các chế phẩm được theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng các viên nén, viên nang, viên con nhộng, giấy, viên hình thoi, miếng bọc, cồn ngọt, thuốc mỡ, miếng dán trên da, bình xịt, thuốc xông, thuốc đạn, dung dịch, và hỗn dịch.

Các chế phẩm được của sáng chế được bào chế theo cách thức đã biết trong lĩnh vực và bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế là thành phần hoạt tính. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể được thay đổi dựa trên dạng cụ thể của nó và để cho thuận tiện, có thể nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 50% của khối lượng của dạng liều đơn vị. Thuật ngữ “tá dược được dụng” đề cập đến các tá dược thông thường được sử dụng trong bào chế các chế phẩm được và nên nguyên chất về mặt dược và không độc với lượng được sử dụng. Chúng thông thường là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng mà trong tổng thể có thể dùng làm tá dược lỏng hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Một số ví dụ về tá dược được dụng được tìm thấy trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences và the Handbook of Pharmaceutical Excipients và bao gồm chất pha loãng, tá dược lỏng, chất mang, nền mỡ, chất gắn kết, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, nền gel, chất nền giải phóng liên tục, chất ổn định, chất bảo quản, dung môi, chất tạo huyền phù, chất đệm, chất nhũ hóa, chất nhuộm màu, chất đẩy, chất bọc, và các tá dược khác.

Tốt hơn là các chế phẩm được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều thông thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến khoảng 100mg. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” đề cập đến đơn vị riêng lẻ về mặt vật lý chứa số lượng định trước của thành phần hoạt tính, kết hợp với tá dược thích hợp, nhờ đó một hoặc nhiều thành phần được sử dụng trong suốt phác đồ liều để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn. Một hoặc nhiều “dạng liều đơn vị” có thể được dùng để tác động đến liều lượng điều trị, thông thường theo thời gian biểu hằng ngày.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm là dược phẩm được điều chỉnh phù hợp để dùng qua đường miệng, chẳng hạn viên nén hoặc viên nang hoặc chế phẩm lỏng, ví

dự, dung dịch hoặc hỗn dịch, được điều chỉnh phù hợp cho việc dùng qua đường miệng. Theo một phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm được là chế phẩm lỏng được điều chỉnh phù hợp cho để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Các hợp chất theo sáng chế là chất điều biến GPR6, và do vậy, là hữu ích trong điều trị và phòng ngừa các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6. Như đã đề cập trên đây, các đích thể vận chủ yếu của việc phân bố dây thần kinh sinh dopamin tập trung vào tế bào gai trung bình (MSNs) của lộ trình đầu ra của dự vỏ não trung gai (gián tiếp) và thể vân chất đen (trực tiếp). MSNs của lộ trình đầu ra trực tiếp biểu hiện các thụ thể dopamin D1 trong khi chúng trong lộ trình gián tiếp biểu hiện các thụ thể D2. GPR6 được làm giàu ở thụ thể D2 biểu hiện MSNs trong vùng vận tại đó hoạt tính của GPR6 là trái ngược về mặt chức năng với việc truyền tín hiệu của thụ thể D2. Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của Gs liên hợp với GPR6 làm giảm cAMP trong MSNs và tạo ra sự lựa chọn về chức năng khác với dopamin được hoạt hóa bằng các thụ thể D2.

Cơ chế đối kháng hoặc cơ chế chủ vận đảo của GPR6 liên hợp với Gs tạo ra chức năng khác cho việc hoạt hóa qua trung gian dopamin của các thụ thể D2. Do đó, các hợp chất có khả năng điều biến hoạt tính của GPR6 là hữu ích để điều trị nhiều loại rối loạn thần kinh và tâm thần. Ví dụ, các rối loạn vận động bao gồm bệnh Parkinson và bệnh Huntington riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất khác khác được phê chuẩn để điều trị bệnh Parkinson bao gồm L-DOPA, chất chủ vận sinh dopamin, chất ức chế MAO B, chất ức chế DOPA decarboxylaza và chất ức chế C(O)MT. Các bệnh khác có thể điều trị bằng cách điều biến GPR6 bao gồm chứng nghiện thuốc và rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để dùng trong các phương pháp điều trị các tình trạng liên quan đến GPR6, bao gồm: cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Trong một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được mô tả để sử dụng làm dược phẩm. Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất dược phẩm, và sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để dùng trong điều trị các tình trạng liên quan đến GPR6 được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm các chất điều biến

GPR6 cho các đối tượng khác nhau (ví dụ, người, động vật có vú không phải người và không phải động vật có vú).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “tình trạng”, “rối loạn”, và “bệnh” đề cập đến tình trạng không khỏe hoặc bất thường bất kỳ. Thuật ngữ “các tình trạng bệnh lý liên quan đến GPR6” bao gồm tình trạng, rối loạn, và bệnh trong đó chất điều biến GPR6 tạo ra lợi ích chữa bệnh, như bệnh Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm.

Các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị”, và “việc điều trị” bao gồm việc cải thiện các trạng thái được mô tả ở đây. Các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị”, và “việc điều trị” bao gồm tất cả các quy trình làm chậm, ngăn chặn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc ngừng tình trạng hoặc sự tiến triển của các trạng thái được mô tả ở đây, nhưng không nhất thiết biểu thị sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng hoặc sự chữa khỏi trạng thái. Các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị”, và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị chữa trị các rối loạn trên. Các thuật ngữ “điều trị”, “sự điều trị”, và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị phòng ngừa các rối loạn nêu trên.

Như được sử dụng ở đây các thuật ngữ “bệnh nhân” và “đối tượng” bao gồm người và các động vật không phải người, ví dụ, động vật có vú, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, chuột lang, chó, mèo, thỏ, bò, ngựa, cừu, dê, và lợn. Thuật ngữ cũng bao gồm chim, cá, bò sát, lưỡng cư, và các động vật tương tự. Nên hiểu rằng bệnh nhân cụ thể hơn là con người. Cũng, các bệnh nhân và đối tượng cụ thể hơn là động vật có vú không phải người, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, và chó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” đề cập đến lượng của hợp chất theo sáng chế điều trị, dựa trên việc sử dụng liều đơn hoặc đa liều, bệnh nhân đang chịu đựng tình trạng được đề cập. Lượng hữu hiệu có thể dễ dàng được xác định bởi bác sĩ chẩn đoán, được xem là người có kỹ năng trong lĩnh vực, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát kết quả thu được từ những ca tương tự. Khi xác định lượng hữu hiệu, liều, số lượng các tác nhân được xem xét bởi chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: loại bệnh nhân; thể trọng, tuổi, và tình trạng sức khỏe chung; tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh cụ thể mắc phải; mức độ hoặc

mức mắc phải hoặc mức độ nghiêm trọng của tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh, phản hồi của bệnh nhân riêng biệt; hợp chất cụ thể được dùng; hình thức dùng; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng; chế độ liều được lựa chọn; sự sử dụng được phẩm đi kèm; và các trường hợp liên quan khác. Lượng hiệu quả của sáng chế, liều lượng điều trị, được cho là nằm trong khoảng từ 1mg đến 200mg. Các lượng cụ thể có thể được xác định bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực. Mặc dù các liều lượng này được dựa trên đối tượng con người trung bình có trọng lượng nằm trong khoảng từ 60kg đến 70kg, bác sỹ sẽ có thể xác định được liều thích hợp cho các bệnh nhân khác.

Dấu hiệu phân biệt bệnh lý của bệnh Parkinson (PD) là sự hao hụt tế bào thần kinh trong vùng chất đen. Sự thoái biến của lộ trình nhân đen thể vân sẽ làm giảm nồng độ thể vân của dopamin mà sẽ dẫn đến các biểu hiện lâm sàng vận động hoặc không vận động. Nhiều bệnh nhân mắc bệnh Parkinson được điều trị bằng levodopa, một tiền dược chất cho dopamin. Levodopa có nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng thông thường bao gồm rối loạn vận động do levodopa (levodopa induced dyskinesia - LID), nổi hứng, thôi thúc không kìm chế được (impulsive control disorder - ICD), triệu chứng tâm thần và rối loạn giấc ngủ. LID là bệnh có tiến triển (90% các bệnh nhân PD phát triển thành LID trong vòng 10 năm). Việc thích nghi không thể đảo ngược được xuất hiện trong quá trình truyền tín hiệu của thụ thể D1 trong MSNs ở mô hình loài gặm nhấm của LID bao gồm việc gây tê được làm giảm dẫn đến sự nhạy cảm quá mức trong lộ trình trực tiếp. Việc làm bất hoạt về mặt di truyền của các thụ thể D1 chứ không phải D2 có tác dụng thủ tiêu LID ở chuột nhắt. Tuy nhiên, việc phong bế sự truyền tín hiệu của thụ thể D1 không làm ảnh hưởng đến hiệu quả chống hội chứng Parkinson của L-DOPA.

Theo phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Parkinson bao gồm bước: cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu. Điều này có nghĩa là, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, bao gồm việc sử dụng để bào chế thuốc, để điều trị bệnh Parkinson.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với một hoặc nhiều các hợp chất hoặc liệu pháp hoạt động được lý khác để điều trị một hoặc nhiều rối loạn, bệnh hoặc các tình trạng mà GPR6 được biểu hiện có thể được dùng đồng thời, tuần tự hoặc tách biệt trong sự kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc các liệu pháp để điều trị bệnh

Parkinson, chứng loạn vận động do levodopa gây ra, và bệnh Huntington, chứng nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn nhận thức, chứng tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và bệnh trầm cảm. Các sự kết hợp này có thể tạo ra ưu thế liệu pháp đáng kể, bao gồm ít tác dụng phụ hơn, cải thiện khả năng điều trị cộng đồng bệnh nhân đang được điều trị, hoặc hoạt tính hiệp đồng. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với levodopa để điều trị bệnh Parkinson. Phần mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh Parkinson bao gồm: cho bệnh nhân cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu kết hợp với levodopa. Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với levodopa, bao gồm việc sử dụng để bào chế thuốc, để điều trị bệnh Parkinson.

Hoạt tính của các hợp chất làm chất điều biến GPR6 có thể được xác định bằng nhiều loại phương pháp, bao gồm phương pháp *in vitro* và *in vivo*.

Ví dụ A.1

Ức chế hoạt tính cAMP của thử nghiệm GPR6 *in vitro*

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này đo khả năng của các hợp chất để ức chế hoạt tính cAMP chủ yếu của thụ thể GPR6 được biểu hiện ở tế bào CHO-K1. Tế bào CHO được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR6, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetracyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200ug/mL Hygromycin. Việc biểu hiện thụ thể GPR6 được kích thích trong 20 giờ bằng 1μ/ml doxyxycyclin (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. Sau khi bổ sung doxyxycyclin, tế bào được dàn mỏng với mật độ 250-500 tế bào trên mỗi lỗ trong đĩa đáy trong suốt màu đen nửa thể tích (Costar) và cho vào tủ ấp (37°, 5% C(O)₂) trong 20 giờ trước thử nghiệm cAMP.

Môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi tế bào và chúng được rửa bằng 50μL đệm Ringer (MgCl₂ 0,047mg/mL, NaH₂PO₄ 0,18mg/mL, Na₂HPO₄ 0,1mg/mL, KCl 0,34mg/mL, NaHC(O)₃ 1,26mg/mL, D-glucose 1,8mg/mL, NaCl 7mg/mL; pH=7,4). Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong đệm Ringer chứa 0,5% axit béo không chứa BSA và được ủ trong các tế bào trong 45 phút ở nhiệt độ 37° và 5% C(O)₂. Sau khi ủ, các tế bào được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng với

dung dịch vết Eu-cAMP từ kit thử nghiệm Perkin Elmer Lance HTRF UltracAMP (TRF0264). Tiếp theo, dung dịch UlightTM-anti-cAMP từ kit Lance HTRF được bổ sung và được ủ trong máy lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi phát hiện HTRF trong BMG PolarStar Omega.

Đường cong IC₅₀ được tạo ra với phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.03. Các trị số IC₅₀ đo được (μ M) của các hợp chất ví dụ trong thử nghiệm này được cung cấp trong bảng dưới đây.

Ví dụ A.2

Ức chế hoạt tính cAMP của thử nghiệm GPR6 in vitro

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào này đo khả năng của các hợp chất để ức chế hoạt tính cAMP chủ yếu của thụ thể GPR6 được biểu hiện ở tế bào CHO-K1. Tế bào CHO được biểu hiện một cách ổn định với thụ thể GPR6, mà biểu hiện của nó được kiểm soát bằng yếu tố kích thích được bằng tetracyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200 μ g/mL Hygromycin. Việc biểu hiện thụ thể GPR6 được kích thích trong 20 giờ bằng 2 μ g/ml doxyxycyclin (sigma D9891) trong môi trường sinh trưởng. Sau khi bổ sung doxyxycyclin, các tế bào được dàn mỏng với mật độ 450-750 tế bào trên mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ đáy trong suốt màu đen nửa thể tích (Costar) và cho vào tủ áp (37°, 5% CO₂) trong 20 giờ trước khi thử nghiệm cAMP.

Môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi tế bào và chúng được rửa bằng dung dịch đệm Ringer với thể tích 50 μ L/lỗ (MgCl₂ 0,047mg/mL, NaH₂PO₄ 0,18mg/mL, Na₂HPO₄ 0,1mg/mL, KCl 0,34mg/mL, NaHCO₃ 1,26mg/mL, D-glucoza 1,8mg/mL, NaCl 7mg/mL; pH=7,4). Các hợp chất được tạo huyền phù trong DMSO được pha loãng trong đệm Ringer chứa 0,5% axit béo không chứa BSA và 300 μ M IBMX và được ủ trong các tế bào trong 45 phút ở nhiệt độ 37° và 5% CO₂. Sau khi ủ, các tế bào được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch vết Eu-cAMP từ kit thử nghiệm Perkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP (TRF0263). Tiếp theo, dung dịch UlightTM-anti-cAMP từ kit Lance HTRF được bổ sung và được ủ trong máy lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi phát hiện HTRF trong đầu đọc đĩa Perkin Elmer Envision.

Đường cong EC50 được tạo ra với phương trình logistic bốn thông số bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.03. Các trị số EC50 đo được (μM) của các hợp chất ví dụ trong thử nghiệm này được cung cấp theo mM trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ	A.1 EC50	A.2 EC50	Ví dụ	A.1 EC50	A.2 EC50
1			18		6,8
2			19	50,5	
3			20		
4			21		50,3
5		32,7	22		30,2
6			23		172
7			24		48,2
8			25		242
9			26		72,3
10			27		161
11			28		77
12			29		184
13		49,3	30		30,2
14		38,7	31		18,0
15		36,9	32		23,5
16		123	33		13,7
17		23	34		62,5

Ví dụ B

Chứng bất thể do haloperidol gây ra – mô hình bệnh Parkinson ở loài gặm nhấm in vivo

Triệu chứng vận động của bệnh Parkinson bao gồm chứng mất vận động, vận động chậm, sự cứng, sự bất thường về việc rung mình và tư thế và kết hợp với sự hao tổn tế bào sinh dopamin chất xám và sự suy giảm lượng dopamin của thể vân. Việc dùng haloperidol cho loài gặm nhấm dẫn đến tình trạng như hội chứng Parkinson thoáng qua mà có thể đảo ngược được bằng cách dùng L-Dopa (Duty, S.; Jenner, P. Br. J. Pharmacol. (2011), 164, 1357–1391) và các thuốc khác đã được phê chuẩn về mặt lâm sàng để điều trị bệnh Parkinson. Haloperidol đối kháng dopamin D2 và, ở phạm vi nhỏ hơn, các thụ thể D1 trong các neuron có gai trung bình mà bao gồm các lần lượt lộ trình gián tiếp và trực tiếp của mạch vận động. Việc phong bế tổng lực kết quả truyền dopamin của thể vân trong quá trình đốt cháy dòng xuôi bất thường trong vòng các mạch của hạch nền mà biểu thị ở dạng triệu chứng của sự cứng cơ và chứng bất thể. Chứng bất

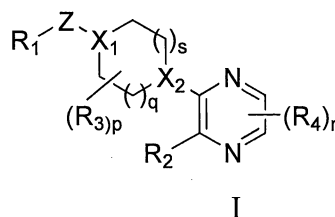
thể đã được đòi hỏi để phản ánh dấu hiệu lâm sàng của bệnh Parkinson, nhờ đó các bệnh nhân thể hiện sự bất lực để bắt đầu các chuyển động.

Chuột Sprague-Dawley đực (Charles River, Calco, Italy) có trọng lượng 175-200g được sử dụng. Theo cách khác, chuột nhắt C57Bl6 đực có trọng lượng 25-35g được sử dụng. Tình trạng bất thể được gây ra bằng cách dùng dưới da chất đối kháng thụ thể dopamin - haloperidol (0,3mg/kg, dưới da), 90 phút trước khi thử nghiệm các con chuột trong thử nghiệm lưới thẳng đứng. Đối với thử nghiệm này, các con chuột hoặc chuột nhắt được cho lên nắp dạng lưới của chuồng thủy tinh plexi có kích thước 25cm x 43cm được đặt nghiêng một góc khoảng 70 độ với bàn thí nghiệm. Các con chuột được đặt trên lưới sao cho bốn chân dạng và duỗi ra (“tư thế kiểu ếch”). Việc sử dụng tư thế không tự nhiên này là yêu cầu tối thiểu về đặc trưng của thử nghiệm này về chứng bất thể. Thời gian kéo dài từ khi bố trí chân cho đến khi loại bỏ xong lần đầu của một chân (xuống tiềm tàng) được đo tối đa trong 120 giây đối với chuột. Đối với chuột nhắt, hai chân trước của chuột được đặt trên thanh kim loại nằm ngang đặt ở vị trí cao 2 inso (5,08cm) ở phía trên bề mặt thủy tinh plexi và thời gian được ghi lên đến 30 giây cho mỗi thử nghiệm. Thử nghiệm kết thúc khi chân trước của chuột trở về bề mặt hoặc sau 30 giây. Thử nghiệm được lặp lại ba lần và kết quả trung bình của ba lần thử nghiệm được thông báo là số liệu cường độ của chứng bất thể.

Chứng bất thể được đo vào thời điểm 30 phút, 120 phút, và/hoặc 240 phút sau khi cho các con chuột dùng qua màng bụng liều 0,3mg/kg haloperidol cùng với hợp chất thử nghiệm là chất điều biến GPR6. Nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương và não được xác định bằng cách gom mẫu mô vào thời điểm cuối của thử nghiệm, là thời điểm 120 hoặc 240 phút. Một số lượng đại diện hợp chất theo sáng chế được dùng với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg qua màng bụng, dưới da hoặc qua đường miệng cùng với haloperidol. Chất đối kháng A2a KW6002 (istradefyllin) được dùng với liều 0,6mg/kg qua màng bụng để làm đối chứng dương.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R_1 là phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy;

X_1 là N và X_2 là CH; hoặc

X_1 là CH và X_2 là N; hoặc

X_1 là N và X_2 là N;

khi X_1 là N, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_1 alkylen, C_1 haloalkylen, $-C(O)-$, và $-S(O)_2-$;

khi X_1 là CH, thì Z được chọn từ nhóm bao gồm C_1 alkylen, C_1 haloalkylen, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, và $-S(O)_2-$;

q bằng 1;

s bằng 1;

R_2 là $-NR_6R_7$;

R_3 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, và triflometyl;

p là 0, 1, hoặc 2;

R_4 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, xyano, hydroxy, halo, C_{3-6} heteroxyclyl, $-C(O)-R_8$, $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, và $-C(O)-OR_{11}$;

r bằng 1 hoặc 2;

R₆ là hydro;

R₇ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl và C₃₋₆ heteroxyclyl;

R₈ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và C₃₋₆ heteroxyclyl;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₆ alkyl;

R₁₀ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₈ xycloalkyl; hoặc

R₉ và R₁₀ cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng bão hòa có 4 đến 7 cạnh tùy ý có thêm 1 nguyên tử vòng khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S và tùy ý được thế ở nguyên tử cacbon vòng bất kỳ bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, halo, hydroxy, amino, C₃₋₆ heteroxyclyl, C₁₋₉ amit, C₁₋₆ alkyl, và C₁₋₄ alkoxy và được thế ở nitơ vòng khác bất kỳ bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₃₋₈ xycloalkyl, và C₁₋₆ alkyl; và

R₁₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₈ xycloalkyl;

với điều kiện hợp chất có công thức I không phải là 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarboxylat và 5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbaldehyt.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X₁ là CH và X₂ là N.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X₁ là N và X₂ là N.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R₄ là xyano.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là C₁ alkylen.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là -O-.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là -C(O)-.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2,3-dicarbonitril;

5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril;

5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril;

(R)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril;

5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2,3-dicarbonitril;

Axit 5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 6-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 3-xyano-6-(xyclopropylamino)-5-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 3-xyano-5-(xyclopropylamino)-6-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 6-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit (R)-3-xyano-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit (R)-3-xyano-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carboxylic;

Axit 6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-pyrazin-2-carboxylic;

3-clo-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

3-xyano-6-(xyclopropylamino)-5-(4-(2,4-diflobenzyl)piperazin-1-yl)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

3-xyano-5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

3-xyano-6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

5-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-3-xyano-6-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

6-(4-(5-clo-2-flobenzoyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

(R)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit;

(S)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-N-methylpyrazin-2-carboxamit;

(6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-yl)(3-floazetidin-1-yl)metanon;

5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

(R)-5-(xyclopropylamino)-6-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril;

6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-(4-(4-clo-2-flophenoxy)piperidin-1-yl)-6-(xyclopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

(S)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

(R)-5-(4-((2,4-diflophenyl)flometyl)piperidin-1-yl)-6-(isopropylamino)pyrazin-2-carbonitril;

6-(4-(2,4-diflophenoxy)piperidin-1-yl)-5-(isopropylamino)-3-morpholinopyrazin-2-carbonitril;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

9. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, và tá được dụng dụng.