



(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)



1-0025224

(51)⁷ C07D 491/052; A61P 9/10; A61K
31/4188; A61P 13/12

(13) B

(21) 1-2017-00097

(22) 23/07/2015

(86) PCT/US2015/041648 23/07/2015

(87) WO2016/014736 28/01/2016

(30) 62/028,556 24/07/2014 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/05/2017 350A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

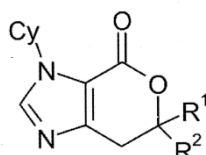
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

(72) BURKE, Jennifer (US); COGAN, Derek (US); LORD, John (US); MARSHALL, Daniel Richard (US); MCKIBBEN, Bryan P. (US); YU, Maolin (CA); ZHANG, Yunlong (CN); CERNY, Matthew A. (US); FADER, Lee (CA); FREDERICK, Kosea S. (US); SURPRENANT, Simon (CA).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ ALDOSTERON
SYNTHAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

và muối được dụng của nó, trong đó Cy, R¹ và R² là như được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình điều chế hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu dụng cho quy trình này. Các hợp chất này là hữu ích trong điều trị các bệnh và các rối loạn khác nhau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroaryl hữu ích làm chất ức chế aldosteron synthaza (CYP11B2) và do đó, hữu ích để điều trị nhiều loại bệnh được gây ra hoặc được duy trì bởi hoạt tính aldosteron, bao gồm bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tim mạch và rối loạn về cơ. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và quy trình điều chế hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu ích cho quy trình này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Aldosteron là hormon steroid có hoạt tính corticoid khoáng. Nó được tạo ra chủ yếu bởi vùng cầu của vỏ thượng thận để đáp ứng lại angiotensin II, hormon kích vỏ thượng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh. Vai trò sinh lý chủ yếu của aldosteron trong thận là nhằm duy trì sự cân bằng của lượng natri và kali bằng cách điều chỉnh sự trao đổi cation (tái hấp thu Na^+ và tiết K^+) trong các đơn vị thận xa. Tuy nhiên, aldosteron còn được phát hiện là hormon tiền viêm và tiền xơ hóa trong mạch máu, tim và thận. Tác dụng của aldosteron đối với sự biểu hiện gen được gây ra nhờ sự gắn kết vào thụ thể corticoid khoáng (mineralocorticoid receptor-MR) và con đường thụ thể hormon nhân kinh điển. Tuy nhiên, hormon cũng gây ra các đáp ứng nhanh, không thuộc về hệ gen, bao gồm việc điều hòa cấp tính hoạt tính các chất vận chuyển ion dạng ống, ví dụ, chất trao đổi Na^+/H^+ (NHEs), H^+ -ATPaza, ENaC, và Na^+/K^+ ATPaza (D. W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739). Dường như một vài trong số các tác dụng này được gây ra bởi con đường không phụ thuộc MR. Ngược lại, MR có thể gắn kết với các phối tử lựa chọn, bao gồm deoxycorticosteron, corticosteron, cortisol và progesteron. Do đó, việc ức chế sự tổng hợp aldosteron được dự đoán là có profin được động khác biệt với những gì quan sát được với chất đối kháng MR.

Aldosteron được tổng hợp trong vùng cầu của tuyến thượng thận, tại đó enzym riêng lẻ, CYP11B2 (aldosteron synthaza), xúc tác việc chuyển hóa 3 bước từ 11-deoxycorticosteron (11-DOC) thành aldosteron, qua corticosteron và 18-hydroxycorticosteron. Hoạt tính aldosteron synthaza thượng thận được điều hòa bởi

lượng Angiotensin II và K^+ và chất điều hòa có nguồn gốc từ adipocyt không xác định được. Lượng aldosteron synthaza thấp còn được phát hiện trong tim và hệ thần kinh trung ương (CNS), tuy sự liên quan về sinh lý là không chắc chắn, có lẽ là liên quan đến tác dụng cận tiết. Aldosteron toàn thân được cho là có nguồn gốc hoàn toàn chủ yếu từ thượng thận.

Ngoài vai trò của nó trong việc điều hòa sự cân bằng natri và kali, đã phát hiện ra aldosteron có tác động tiền viêm và tiền xơ hóa ở nhiều mô bao gồm thận, mạch máu và tim. Tác dụng có hại của lượng aldosteron không phù hợp đối với huyết áp và chức năng và cấu tạo của tim, thận, não và mạch máu, đã được thông báo rộng rãi trong các tài liệu chuyên ngành, bao gồm: i) tăng việc giữ natri do việc quy nạp bơm Na^+/K^+ ATPaza trong các ống thận xa dẫn đến việc gia tăng thể tích và huyết áp cao, ii) loạn chức năng màng trong, iii) ứng suất oxy hóa, iv) thận và tim to, v) tăng sinh nguyên bào sợi, và, vi) tổng hợp quá mức nền ngoại bào dẫn đến chứng xơ hóa thận, mạch máu và tim.

Lợi ích của việc phong bế/ức chế aldosteron bao gồm làm giảm chứng xơ hóa thận và cải thiện tốc độ lọc của cầu thận và albumin niệu ở các mô hình mắc thận bệnh mạn tính (chronic kidney disease-CKD) và bệnh thận do đái tháo đường. Điều này được hỗ trợ bởi các dữ liệu tiền lâm sàng (ví dụ, Fiebeler et al., 2005, *Circulation*, 111, 3087-3094; Lea et al., 2009, *Kidney International*, 75, 936-945). Các lợi ích khác được thông báo trong các tài liệu chuyên ngành bao gồm làm giảm huyết áp và thương tổn cơ quan đích (tim, thận, mạch máu) trong cả chứng cao huyết áp phụ thuộc thận tố và nhạy với muối.

Mặc dù rất nhiều tác dụng đã biết của aldosteron được gây ra bởi sự hoạt hóa thụ thể corticoid khoáng (MR), và nhiều chứng cứ hướng tới con đường này được rút ra từ các thử nghiệm với chất đối kháng MR, tác dụng được gây ra không do MR đã được thông báo và chuột chuyển gen MR và aldosteron synthaza có kiểu hình khác. Các quan sát này cũng khẳng định thêm chất ức chế aldosteron synthaza có thể có profin khác và có các ưu điểm khác hơn chất đối kháng MR.

Ví dụ, một vài tác dụng aldosteron không bị ức chế bởi chất đối kháng MR, bao gồm tác dụng gây hại tiềm tàng đối với hệ mạch (tăng sức cản ngoại biên), tim (tác dụng đến việc tái phân cực thành tim) và hệ nội tiết (giảm việc tiết insulin). Ngoài ra, cơ chế đối kháng MR sẽ làm tăng aldosteron tuần hoàn, dự báo sẽ làm tăng việc phát tín hiệu

aldosteron qua con đường không MR và, có khả năng, phục hồi một phần sự phong bế MR tự thân.

Các chiến lược trị liệu hiện hành tập trung vào sự tiến triển chậm và điều trị tình trạng bệnh liên quan đến bệnh thận do đái tháo đường: kiểm soát đường huyết và kiểm soát huyết áp cao. Đã quan sát thấy chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (angiotensin converting enzyme-ACE) và chất phong bế thụ thể angiotensin (angiotensin receptor blockers-ARB) có lợi ích cho thận ở các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường. Cho đến nay, đại diện của nhóm chất ức chế ACE và nhóm ARB đã được phê chuẩn để điều trị bệnh thận do đái tháo đường. Các phép trị liệu này có lợi ích nhất định với bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường.

Mặc dù việc sử dụng chất ức chế ACE và ARB là tiêu chuẩn chăm sóc hiện hành cho bệnh nhân mắc bệnh thận do đái tháo đường, các bệnh nhân sẽ bị suy giảm chức năng thận dần dần khi dùng các thuốc này, như được nêu trong các nghiên cứu IDNT (E. J. Lewis et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860) và RENAAL (B.M. Brenner et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869), trong đó thông báo việc giảm tốc độ lọc cầu thận theo thời gian, là thước đo chính xác sự tiến triển thận bệnh mạn tính ở bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp thông thường này. Ở thận bệnh mạn tính giai đoạn 5, cần phải tiến hành việc thay thận, ở dạng thẩm tách máu hoặc cấy ghép.

Việc ức chế aldosteron synthaza còn có thể được dự đoán là tạo ra các ưu điểm ở dạng liệu pháp điều trị bổ sung bằng chất ức chế ACE và ARB. Đặc biệt, khoảng 25 đến 50% bệnh nhân dùng các thuốc này có khả năng “chọc thủng aldosteron” trong đó lượng aldosteron ban đầu được làm giảm bawgf cách điều trị này mặc dù cuối cùng sẽ quay về mức trước điều trị. Hiện tượng này thường không xảy ra với việc ức chế aldosteron synthaza trực tiếp và có thể làm tăng hiệu quả trong phép trị liệu kết hợp.

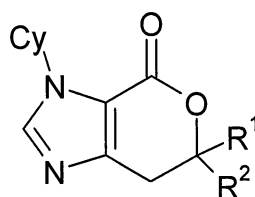
Do đó, vẫn có nhu cầu tìm ra thuốc để điều trị bệnh thận do đái tháo đường, nhằm tạm dừng hoặc làm thoái lui sự tiến triển bệnh bằng cách hướng đích đặc hiệu các cơ chế sinh lý bệnh đang phải chịu kết hợp với chứng viêm và chứng xơ hóa mạn tính, không quan tâm đến nguồn gốc của bệnh và khi dùng đồng thời với các liệu pháp hiện hành. Các nghiên cứu được mô tả trên đây và trong các tài liệu chuyên ngành đưa ra bằng chứng cho thấy chất ức chế việc tổng hợp aldosteron sẽ hữu ích để điều trị bệnh thận do đái tháo

đường bao gồm bệnh thận do đái tháo đường; bệnh thận không do đái tháo đường bao gồm xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng thận hư và xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (Focal segmental glomerulosclerosis - FSGS); bệnh tim mạch bao gồm chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng hóa rắn và chứng xơ hóa năng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng hóa rắn động mạch, chứng xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp; chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có khả năng ức chế aldosteron synthaza (CYP11B2) và do đó, hữu ích để điều trị nhiều loại bệnh và rối loạn có thể làm thuyên giảm bằng cách làm giảm lượng aldosteron bao gồm bệnh thận, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tim mạch và rối loạn về cơ. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất ức chế aldosteron synthaza chọn lọc hơn cortisol synthaza (CYP11B1), CYP17A1 và CYP19A1. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này và quy trình điều chế các hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu dụng cho các quy trình này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

Cy là hệ nhân đơn hoặc hai vòng được chọn từ C₃₋₁₀cycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl,

trong đó mỗi trong số nhóm C₃₋₁₀cycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý và độc lập được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế được chọn từ halogen, -C₁₋₃-alkyl, -OC₁₋₃-alkyl, -CF₃, xyano, oxo, -N(C₁₋₃-alkyl)₂, -NH(C₁₋₃-

alkyl), -NHCOC₁₋₃-alkyl, -C(O)C₁₋₃-alkyl, -C(O)OC₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, hoặc heteroaryl;

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, -CH₂NHC(O)OC₁₋₄alkyl, -CH₂OC(O)C₁₋₄alkyl, -C(O)OC₁₋₄-alkyl, -C(O)H, -COOH, -C(O)NHC₁₋₄-alkyl và C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, hoặc

R¹ và R² được lấy cùng nhau để tạo thành C₃₋₆cycloalkyl hoặc C₃₋₆-heterocyclyl;

hoặc muối của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án nêu trên và trong đó

Cy là nhóm phenyl, xyclohexyl, indanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl hoặc tetrahydroquinoliny, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế độc lập được chọn từ -Cl, -F, C₁₋₃alkyl, oxo và CN; và

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, -CH₂NHC(O)OC₁₋₄alkyl, -C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂ và -CH₂OC(O)C₁₋₄alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

Cy là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế độc lập được chọn từ -Cl, -F, C₁₋₃alkyl và CN.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

Cy là phenyl được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế độc lập được chọn từ -Cl, -F, C₁₋₃alkyl và CN.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

Cy là phenyl được thế bằng CN và tùy ý được thế bằng một hoặc hai, nhóm bổ sung độc lập được chọn từ -Cl, -F và C₁₋₃alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

R^1 là $-CH_3$; và

R^2 là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

R^1 là $-CH_3$; và

R^2 là $-CH_2OH$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và trong đó

R^1 là $-CH_3$; và

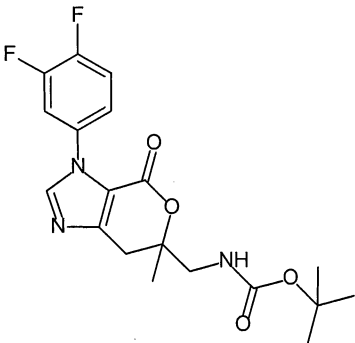
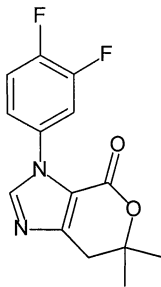
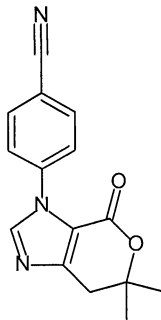
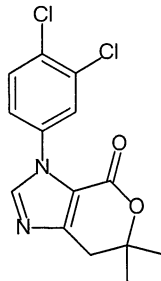
R^2 là $-CH_3$.

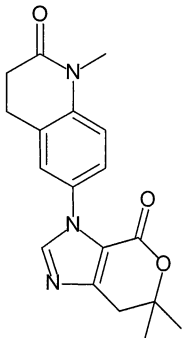
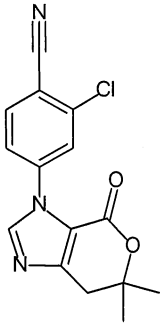
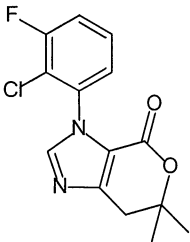
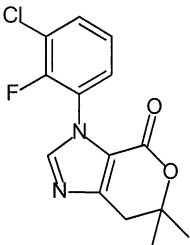
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong phương pháp chữa bệnh như được mô tả trên đây và dưới đây.

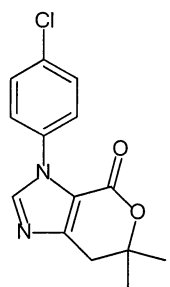
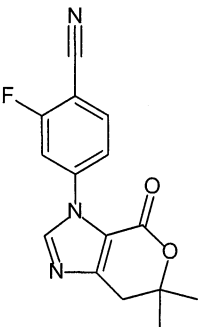
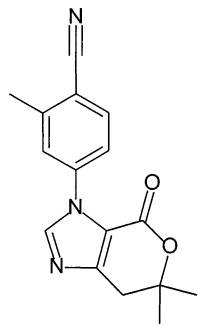
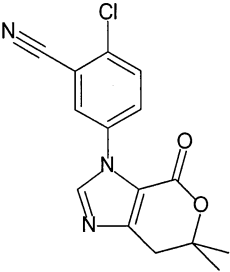
Mô tả chi tiết sáng chế

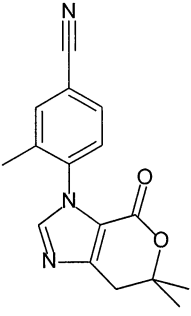
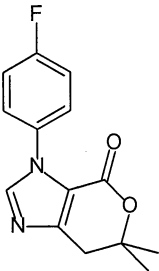
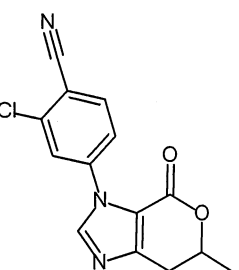
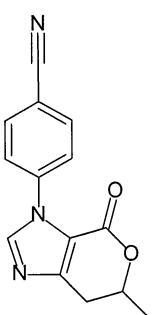
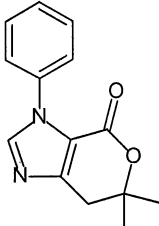
Bảng 1 thể hiện các hợp chất đại diện của sáng chế, các hợp chất này có thể được điều chế theo các sơ đồ tổng hợp chung, các ví dụ dưới đây và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

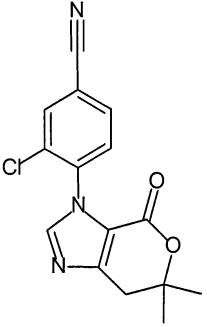
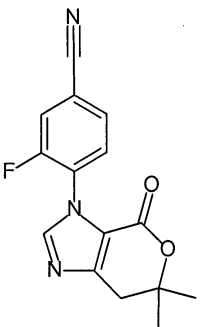
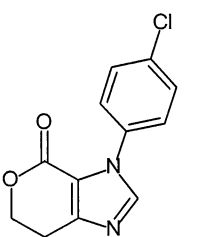
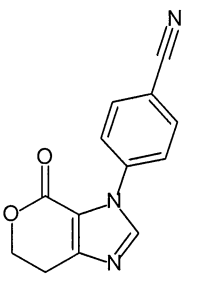
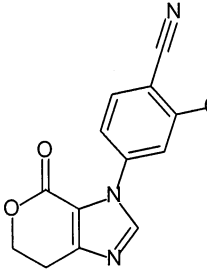
Bảng 1

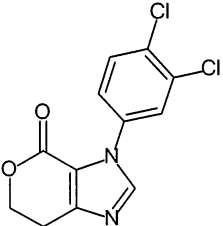
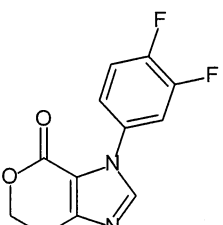
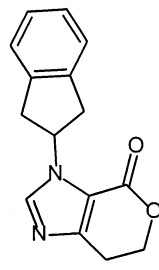
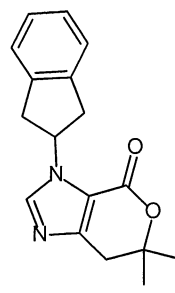
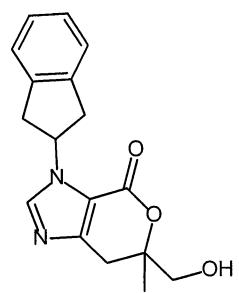
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
1		tert-butyl N-([3-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-6-yl]metyl}carbamat
2		3-(3,4-diflophenyl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
3		4-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril
4		3-(3,4-diclophenyl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

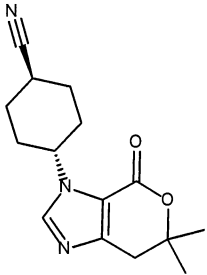
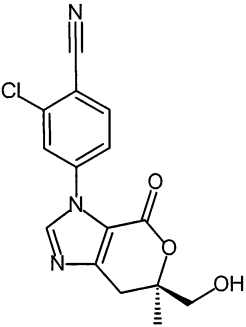
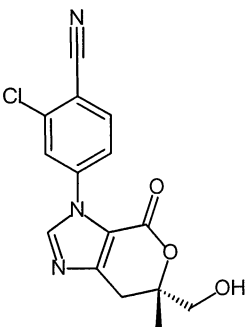
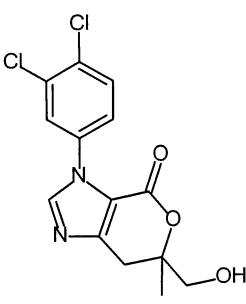
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
5		6-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-on
6		2-clo-4-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril
7		3-(2-clo-3-flophenyl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
8		3-(3-clo-2-flophenyl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

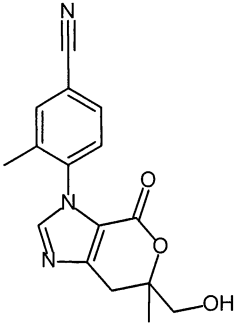
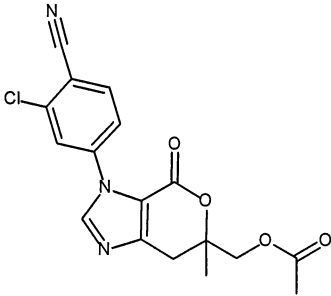
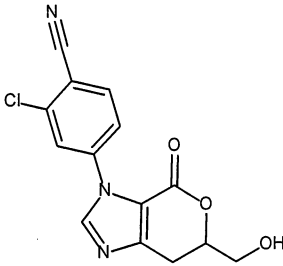
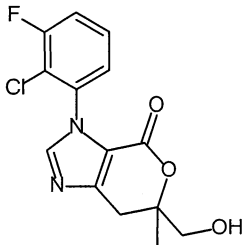
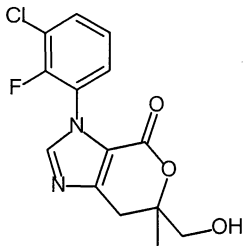
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
9		3-(4-chlorophenyl)-6,6-dimethyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
10		4-{6,6-dimethyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}-2-fluorobenzonitril
11		4-{6,6-dimethyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}-2-methylbenzonitril
12		2-clo-5-{6,6-dimethyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril

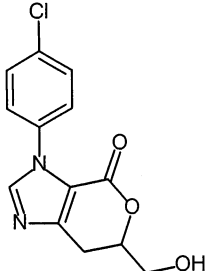
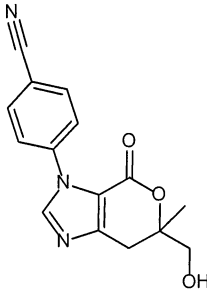
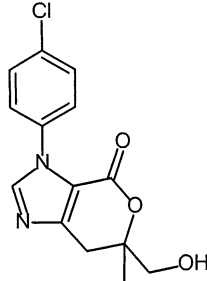
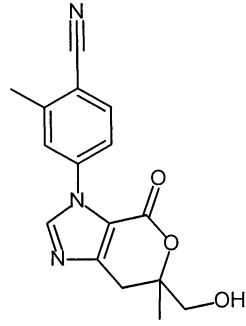
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
13		4-{6,6-dimethyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}-3-methylbenzonitril
14		3-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
15		2-chloro-4-[6-methyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
16		4-[6-methyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
17		6,6-dimethyl-3-phenyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

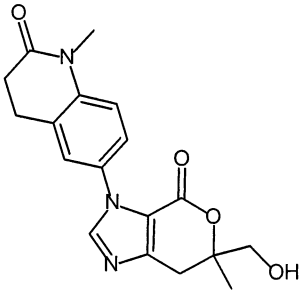
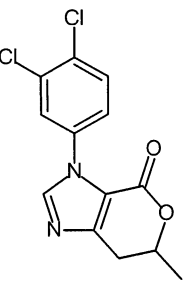
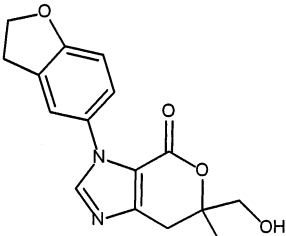
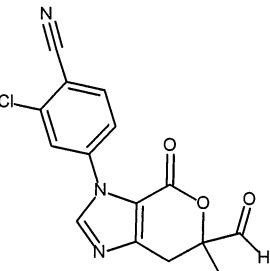
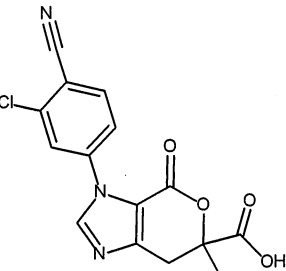
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
18		3-clo-4-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril
19		4-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}-3-flobenzonitril
20		3-(4-clophenyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
21		4-{4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril
22		2-clo-4-{4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril

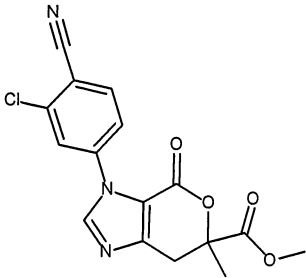
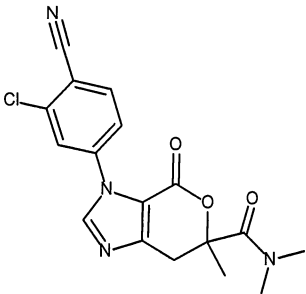
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
23		3-(3,4-dichlorophenyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
24		3-(3,4-difluorophenyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
25		3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
26		3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6,6-dimethyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
27		3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
28		<i>trans</i> -4-(6,6-Dimethyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl)-xyclohexanecarbonitril
29 A		2-chloro-4-[(6R)-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
29 B		2-chloro-4-[(6S)-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
30		3-(3,4-dichlorophenyl)-6-(hydroxymethyl)-6-methyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
31		4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-3-metylbenzonitril
32		[3-(3-clo-4-xyanophenyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-6-yl]metyl axetat
33		2-clo-4-[6-(hydroxymetyl)-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
34		3-(2-clo-3-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
35		3-(3-clo-2-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
36		3-(4-clophenyl)-6-(hydroxymetyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
37		4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril
38		3-(4-clophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
39		4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-2-metylbenzonitril

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
40		6-[(6R)-6-(hydroxymethyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-on
41		3-(3,4-dichlophenyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
42		3-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-6-hydroxymetyl-6-metyl-6,7-dihydro-3H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on
43		2-clo-4-(6-formyl-6-metyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl)-benzonitril
44		Axit 3-(3-Clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Tên
45		Metyl este của axit 3-(3-Clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic
46		Dimetylamit của axit 3-(3-Clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất 1-46 được mô tả trong Bảng 1 nêu trên và muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất 1-11, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 28, 29A, 29B, 30-33, 35, 39, 41, 42, 45 và 46 được mô tả trong Bảng 1 nêu trên và muối được dụng của nó.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, trong Phần mô tả và Yêu cầu bảo hộ, một tên hoặc công thức hóa học được nêu sẽ bao hàm cả các tautome và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ phần khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, gồm cả các muối được dụng của chúng và các solvat của chúng như ví dụ các hydrat gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Một số hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tautome. Phần mô tả bộc lộ các phương pháp sử dụng tất cả các tautome này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng được đánh dấu đồng vị của chúng. Dạng được đánh dấu đồng vị của hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế là giống như hoạt chất đó nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của hoạt chất đó đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc các nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của nguyên tử đã nêu mà thường được thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có bán trên thị trường và có thể được kết hợp vào hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế phù hợp với các quy trình đã có, bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, *ví dụ*, lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế, tiền dược chất của nó, hoặc muối được dụng của chúng mà chứa một hoặc nhiều đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất được dụng của hợp chất có công thức (I). "Dẫn xuất được dụng" được dùng để chỉ este hoặc muối được dụng bất kỳ, hoặc hợp chất khác bất kỳ, mà khi bệnh nhân dùng, có khả năng tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất hữu dụng cho sáng chế, hoặc sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý hoặc gốc có hoạt tính dược lý của nó. Sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý được hiểu là hợp chất bất kỳ của sáng chế có khả năng được chuyển hóa hóa học hoặc nhờ enzym. Các chất này bao gồm, ví dụ, dẫn xuất hydroxyl hóa hoặc oxy hóa của các hợp chất có công thức I.

Như được sử dụng ở đây, "các muối được dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về các muối được dụng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit hữu cơ hoặc khoáng của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit carboxylic; và các muối tương tự. Ví dụ, các muối như vậy gồm axetat, ascorbat, benzensulfonat, benzoat, besylat, bicarbonat, bitartrat, bromua/hydrobromua, edetat, camsylat, cacbonat, clorua/hydroclorua, xitrat, edisylat, etan disulfonat, estolat esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsnilat, hexylresorcinat, hydrabamin,

hydroxymaleat, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, metansulfonat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, oxalat, pamoat, pantothenat, phenylaxetat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propionat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfamit, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, toluensulfonat, triethiodua, amoni, benzatin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin và procain. Các muối được dụng khác có thể được tạo ra nhờ các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự. (cũng xem Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Ngoài ra, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng tiền dược chất of hợp chất có công thức (I). Tiền dược chất bao gồm các hợp chất, khi được biến đổi hóa học đơn giản, được cải biến để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Các chuyển hóa hóa học đơn lẻ gồm thủy phân, oxy hóa và khử. Cụ thể là, khi cho bệnh nhân dùng một tiền dược chất, tiền dược chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất được bộc lộ trên đây, nhờ đó tạo ra tác dụng dược lý mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế chỉ là các hợp chất mà được dự tính là ổn định về mặt hóa học như sẽ được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ. Ví dụ, peroxit hoặc hợp chất mà có 'hóa trị trung đưa', hoặc 'carbanion' không phải là các hợp chất được dựa tính bởi các phương pháp sáng tạo được bộc lộ ở đây.

Đối với tất cả các hợp chất được bộc lộ trên đây trong đơn này, nếu danh pháp mà mâu thuẫn với cấu trúc, thì được hiểu là hợp chất này được định nghĩa bởi cấu trúc.

Tất cả các thuật ngữ như được sử dụng ở đây trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, sẽ được hiểu theo nghĩa thông thường của chúng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, “C₁₋₄alkyl” là gốc hydrocacbon bão hòa hóa trị một chứa 1-4 cacbon như metyl, etyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), *n*-butyl hoặc *t*-butyl; “C₁₋₄alkoxy” là C₁₋₄ alkyl có một oxy đầu cuối, như metoxy, etoxy, propoxy, butoxy. Tất cả các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được hiểu là có mạch nhánh, không phân nhánh, vòng hoặc không vòng khi có thể tồn tại về mặt cấu trúc và trừ khi có quy định khác. Các định nghĩa cụ thể hơn là như sau:

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkyl”, trong đó *n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa có từ 1 đến *n* nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₅-alkyl bao hàm các gốc H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- và H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkylen”, trong đó *n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc alkyl hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng chứa từ 1 đến *n* nguyên tử cacbon. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₄-alkylen bao gồm -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- và -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Thuật ngữ “C_{3-n}-xycloalkyl”, trong đó *n* số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến *n*, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng, không phân nhánh, bão hòa có từ 3 đến *n* nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₃₋₇-xycloalkyl gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại”, như được sử dụng ở đây, được hiểu là nguyên tử khác cacbon như O, N, S và P.

Trong tất cả các nhóm alkyl hoặc các mạch cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tùy ý có thể được thay thế bởi các nguyên tử khác loại: O, S hoặc N, sẽ được hiểu là nếu N không được thế thì nó là NH, cũng sẽ được hiểu rằng các nguyên tử khác loại có thể thay thế các nguyên tử cacbon đầu cuối hoặc các nguyên tử cacbon bên trong mạch cacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh. Các nhóm như vậy có thể được thế như được mô tả trên đây bằng các nhóm như oxo để tạo ra các nhóm như, nhưng không chỉ giới hạn ở: alkoxycarbonyl, axyl, amido và thioxo.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng ở đây, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, dùng để chỉ nhóm đơn vòng cacbon thơm chứa 6 nguyên tử cacbon mà có thể được ngưng tụ thêm với nhóm vòng cacbon 5 hoặc 6 cạnh thứ hai mà có thể là thơm, bão hòa hoặc không bão hòa. Aryl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indanyl, indenyl, naphtyl, antraxenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphtyl và dihydronaphtyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" nghĩa là heteroaryl đơn vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh hoặc hệ hai vòng thơm heteroaryl từ 7 đến 11 cạnh, trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm, trong đó vòng heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại như N, O và S. Các ví dụ không giới hạn về các vòng heteroaryl đơn 5 hoặc 6 cạnh gồm furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, và purinyl. Các ví dụ không giới hạn về các hệ hai vòng heteroaryl từ 7 đến 11 cạnh gồm benzimidazolyl, quinolinyl, dihydro-2*H*-quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, thieno[2,3-*d*]pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl và benzothiazolyl.

Thuật ngữ "heterocyclyl" được dùng để chỉ gốc dị vòng đơn bên không thơm từ 4 đến 8 cạnh hoặc gốc dị vòng bên không thơm spiro, hai vòng nối cầu, hai vòng ngưng tụ từ 6 đến 11 cạnh. Dị vòng từ 5 đến 11 cạnh gồm có các nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, ưu tiên là từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng đơn vòng không thơm bao gồm tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidinyl,

pyranyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, và azepinyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng ngưng tụ, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm octahydroindolyl, octahydrobenzofuranyl, và octahydrobenzothiophenyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng liên kết cầu, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 2-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, và 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng kiểu vòng xoắn, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 7-aza-spiro[3,3]heptanyl, 7-spiro[3,4]octanyl, và 7-aza-spiro[3,4]octanyl. Phạm vi của thuật ngữ “heterocyclyl” còn bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là brom, clo, flo hoặc iot. Các thuật ngữ “được halogen hóa”, “được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần”; được flo hóa hoàn toàn hoặc một phần; “được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen”, gồm ví dụ, dẫn xuất mono, di hoặc tri halo trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Đối với alkyl, ví dụ không giới hạn có lẽ là -CH₂CHF₂, -CF₃, v.v.

Mỗi alkyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl hoặc heteroaryl, hoặc các chất tương tự của chúng được mô tả ở đây có nghĩa được halogen hóa tùy ý một phần hoặc hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, “nitơ” hoặc N và “lưu huỳnh” hoặc S bao gồm dạng được oxy hóa bất kỳ của nitơ và lưu huỳnh và dạng bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ. Ví dụ, đối với gốc -S-C₁₋₆ alkyl, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là gồm -S(O)-C₁₋₆ alkyl và -S(O)₂-C₁₋₆ alkyl, tương tự, -S-R_a có thể được biểu thị ở dạng phenyl-S(O)_m-, khi R_a là phenyl và khi m bằng 0, 1 hoặc 2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

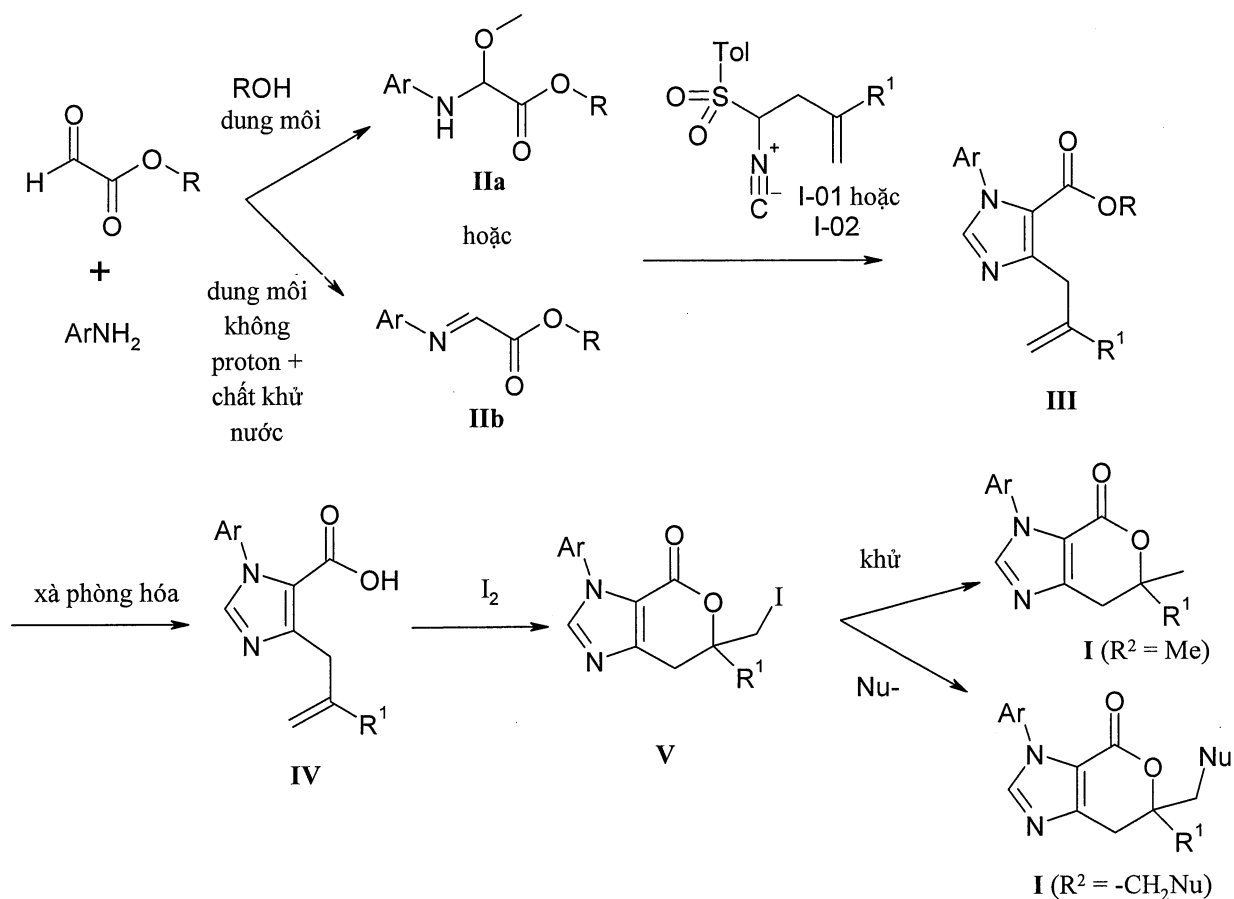
Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp và các ví dụ dưới đây và các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa và thực hiện sáng chế mà không giới hạn các đối tượng của nó, hợp chất yêu cầu bảo hộ, và các ví dụ. Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi,

hiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được đưa ra dưới đây. Các hợp chất trung gian được sử dụng trong các quy trình tổng hợp dưới đây có thể mua được trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quy trình phản ứng có thể được theo dõi theo các phương pháp thông thường như sắc ký lớp mỏng (TLC - thin layer chromatography) hoặc phổ khối - sắc ký lỏng cao áp (HPLC-MS - high pressure liquid chromatography-mass spec). Các hợp chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, gồm sắc ký cột, HPLC, tái kết tinh hoặc TLC điều chế.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trên Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1

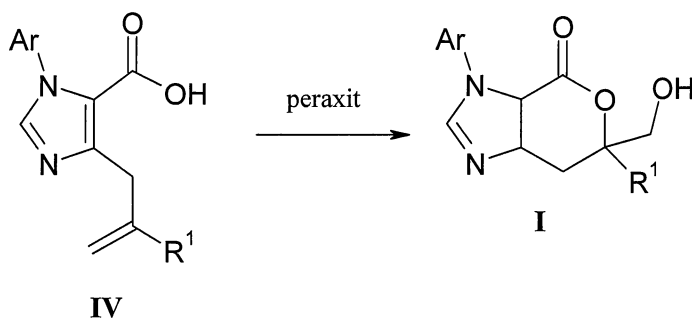


Như được minh họa trên Sơ đồ 1, este của axit 2-oxoaxetic có thể được cho phản ứng với anilin tùy ý được thể trong dung môi proton thích hợp như metanol để tạo ra hợp chất trung gian **IIa**. Theo cách khác, phản ứng trong dung môi không proton như toluen,

với sự có mặt của chất khử nước thích hợp như Na_2SO_4 khan tạo ra hợp chất trung gian IIb. Phản ứng của IIa hoặc IIb với hợp chất trung gian I-01 hoặc I-02 trong dung môi thích hợp như EtOH với sự có mặt của bazơ thích hợp như K_2CO_3 tạo ra hợp chất trung gian có công thức III. Việc thủy phân este III tạo ra axit carboxylic IV. Phản ứng giữa IV với I_2 trong dung môi thích hợp như THF với sự có mặt của bazơ thích hợp như NaHCO_3 tạo ra hợp chất trung gian có công thức V. Việc khử lacton V bằng tác nhân khử thích hợp như $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ tạo ra hợp chất mong muốn có công thức I có $\text{Cy} = \text{Ar}$ tùy ý được thế, $\text{X} =$ một liên kết và $\text{R}^2 = \text{metyl}$. Theo cách khác, việc thay thế I trong hợp chất trung gian V bằng NuH ái nhân tạo ra hợp chất có công thức I có $\text{Cy} = \text{Ar}$ tùy ý được thế và $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{Nu}$.

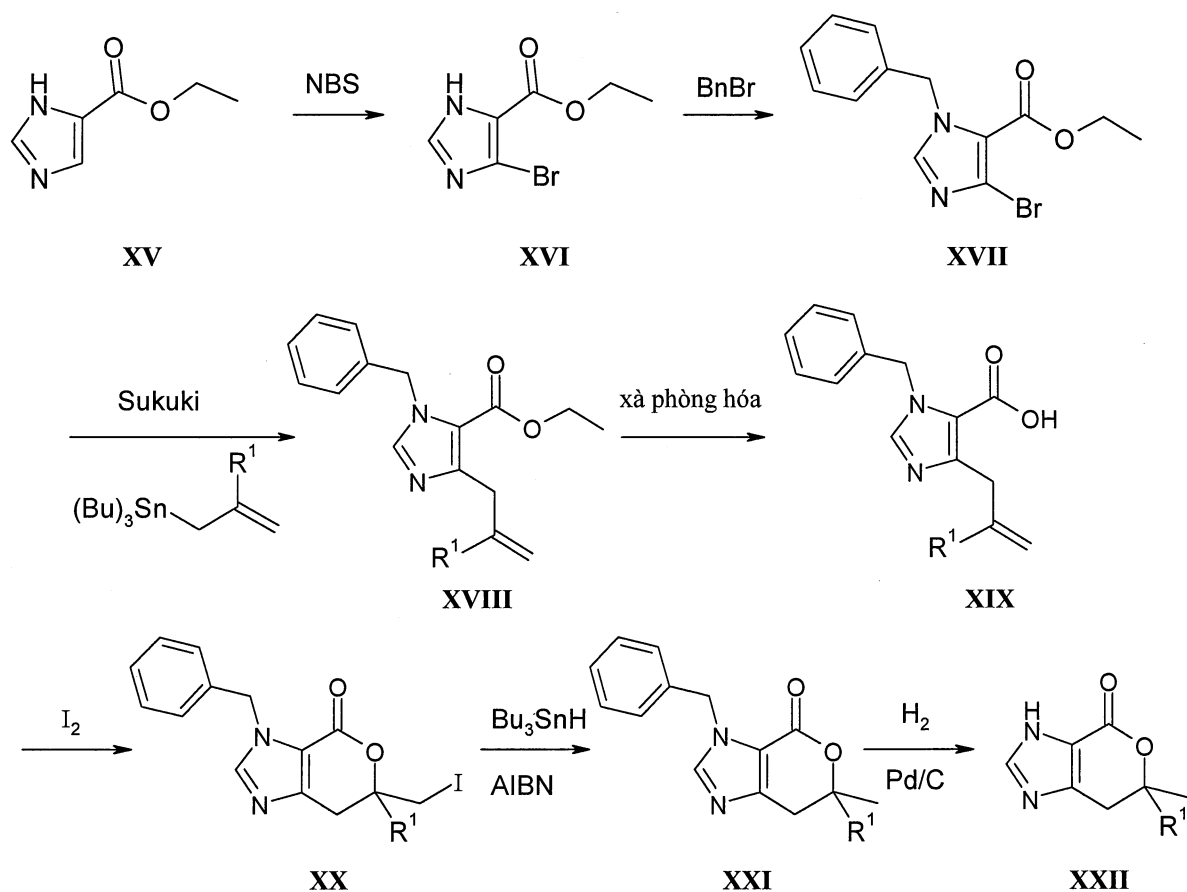
Hợp chất có công thức I có $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{OH}$ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất trung gian IV với peraxit thích hợp như axit m-cloperoxybenzoic (mCPBA) như được thể hiện trên Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Phương pháp điều chế hợp chất trung gian XXII, có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức I, được minh họa trên Sơ đồ 3

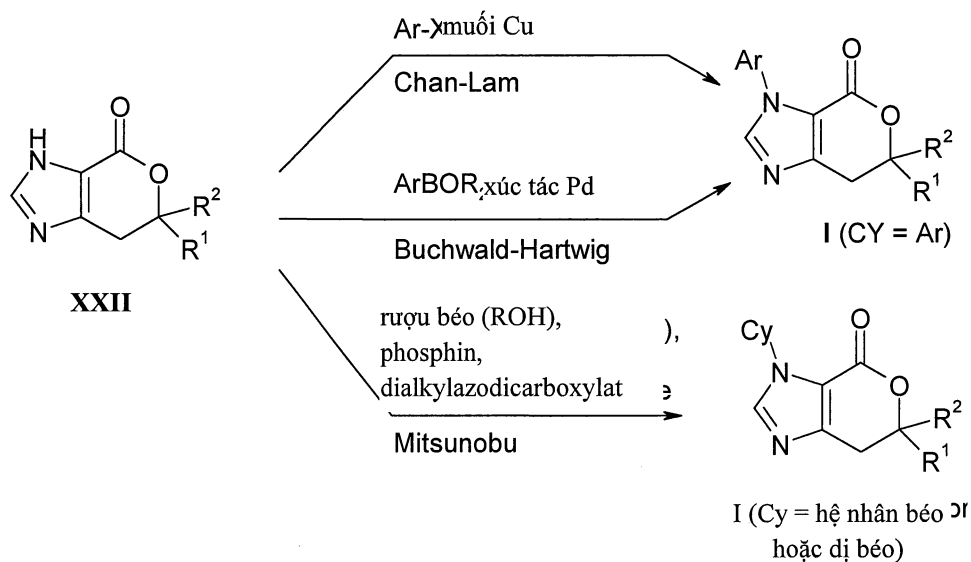
Sơ đồ 3



Như được thể hiện trên Sơ đồ 3, phản ứng giữa hợp chất trung gian XV với tác nhân brom hóa thích hợp như NBS tạo ra hợp chất trung gian có công thức XVI. Phản ứng giữa XVI với benzyl halogenua tùy ý được thể như benzyl bromua như được thể hiện tạo ra hợp chất trung gian có công thức XVII. Phản ứng liên hợp Suzuki giữa XVII với chất phản ứng tributyl thiếc thích hợp mang R¹ tạo ra hợp chất trung gian có công thức XVIII. Việc thủy phân XVIII tạo ra axit carboxylic có công thức XIX. Phản ứng giữa hợp chất trung gian XIX với I₂ tạo ra hợp chất có công thức XX. Việc khử hợp chất có công thức XX bằng tác nhân khử thích hợp như Bu₃SnH/AIBN tạo ra XXI. Việc hydro phân hợp chất có công thức XXI, ví dụ bằng cách xử lý bằng H₂ với sự có mặt của Pd/C tạo ra hợp chất có công thức XXII.

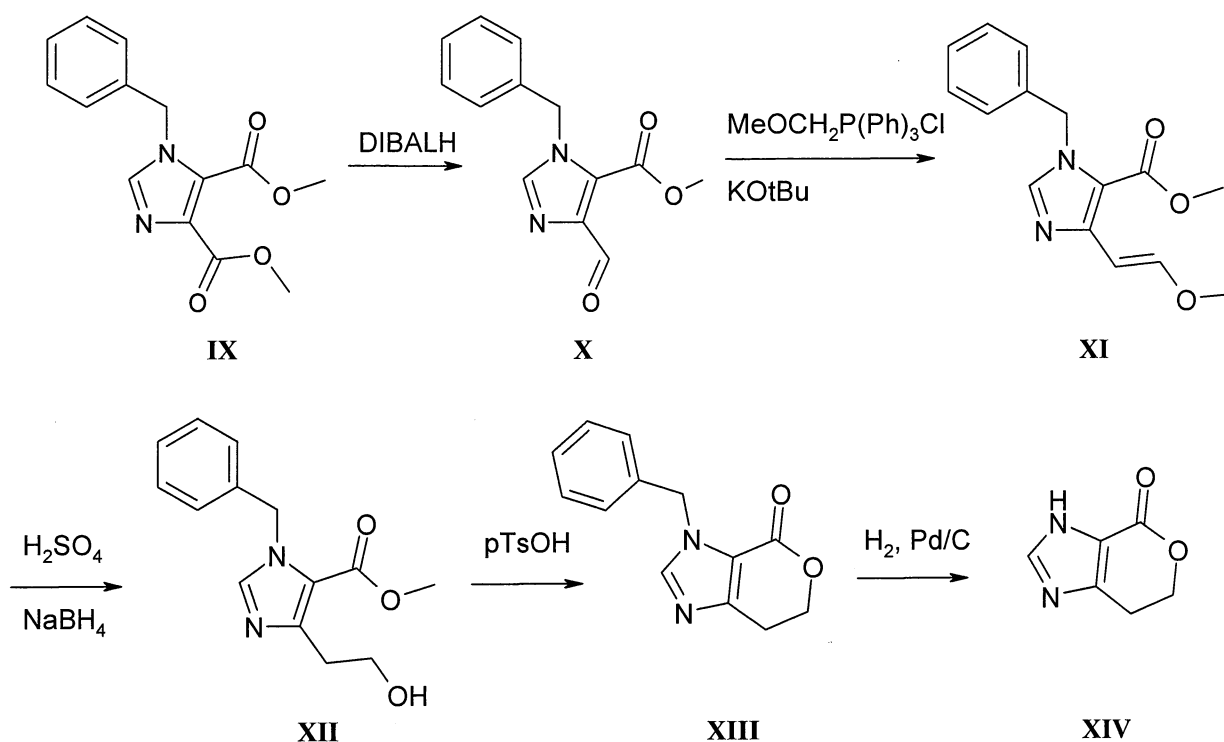
Hợp chất trung gian XXII có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức I như được thể hiện trên Sơ đồ 4 và các ví dụ tổng hợp.

Sơ đồ 4



Ngoài ra, hợp chất có công thức I có hydro ở cả R¹ và R² có thể được điều chế từ hợp chất trung gian XIV, mà có thể được tổng hợp như được minh họa trên Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



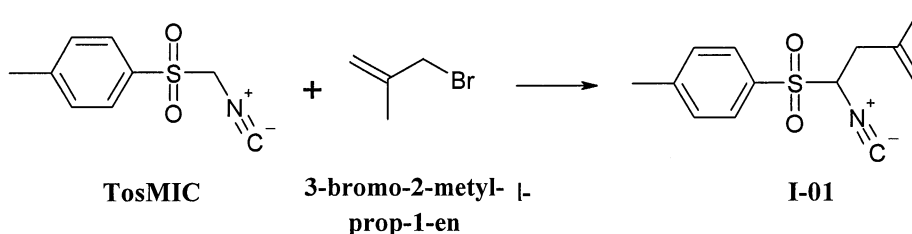
Như được thể hiện trên Sơ đồ 5, việc khử dieste hợp chất trung gian có công thức IX bằng chất phản ứng thích hợp như DIBALH tạo ra aldehyt X. Phản ứng Wittig giữa

hợp chất có công thức X tạo ra olefin XI, là sẽ được khử để tạo ra hợp chất trung gian XII. Việc lacton hóa axit có công thức XII với sự có mặt của axit thích hợp như p-TsOH tạo ra hợp chất trung gian có công thức XIII. Việc hydro phân XIII tạo ra hợp chất trung gian XIV, có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất có công thức I bổ sung như được thể hiện đối với hợp chất trung gian XXII trên Sơ đồ 4.

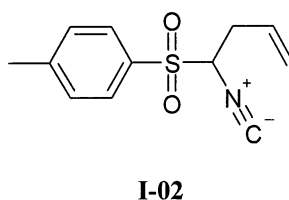
Các ví dụ tổng hợp

Các hợp chất cuối cùng được nêu bằng các số hợp chất tương ứng với các số hợp chất trong Bảng 1. Các hợp chất được phân giải bằng HPLC bất đối xứng được thực hiện bằng các điều kiện được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Chất đầu tiên được rửa giải gọi là chất đồng phân đối hình A, và chất thứ hai được rửa giải gọi là chất đồng phân đối hình B.

Tổng hợp 1-(1-isoxyno-3-metyl-but-3-enyl)sulfonyl-4-metyl-benzen (I-01).

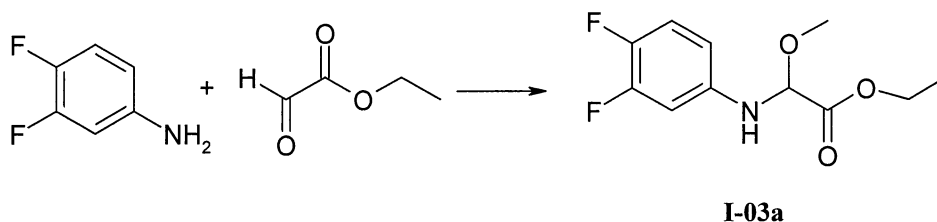


Bổ sung 1,5g (4mmol) tetrabutylamoni iodua, 2,6ml (25mmol) 3-bromo-2-metyl-prop-1-en và 40ml dung dịch nước NaOH 30% vào dung dịch chứa 4,0g (20mmol) toluenmetyl isoxyanat (TosMIC) trong 50ml CH₂Cl₂ trong khi khuấy và được làm lạnh (0°C). Hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 3 giờ, và tiếp theo, pha loãng bằng H₂O. Tách riêng các lớp và chiết bằng CH₂Cl₂. Gom dịch chiết, rửa bằng H₂O, nước muối, làm khô (MgSO₄), lọc và cô để tạo ra cặn mà nó được hòa tan trong ete/EtOAc và được chiết hai lần, mỗi lần bằng 100ml H₂O. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra 5,0g hợp chất I-01 mà nó được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế.



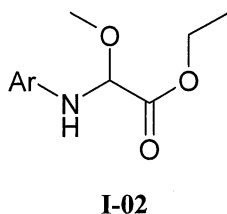
Hợp chất I-02 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất I-01 bằng cách sử dụng allyl bromua thay cho 3-bromo-2-metyl-prop-1-en.

Tổng hợp etyl 2-(3,4-difloanilino)-2-metoxi-axetat (I-03a).



Bổ sung 4,0g (39mmol) etyl 2-oxoaxetat vào dung dịch chứa 2,0g (15mmol) 3,4-difloanilin trong metanol trong khi khuấy. Sau khi khuấy trong 14h, hỗn hợp này được cô để tạo ra 3,7g I-03a mà nó được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế.

2-arylamino-2-metoxi-axetat I-03b đến l sau được điều chế theo cách tương tự như I-03a bằng cách sử dụng arylamin tương tự.



I-03b: Ar = 4-xyanophenyl

I-03c: Ar = 3,4-diclophenyl

I-03d: Ar = 1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2-on-6-yl

I-03e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

I-03f: Ar = 2-clo-3-flophenyl

I-03g: Ar = 2-flo-3-clophenyl

I-03h: Ar = 4-clophenyl

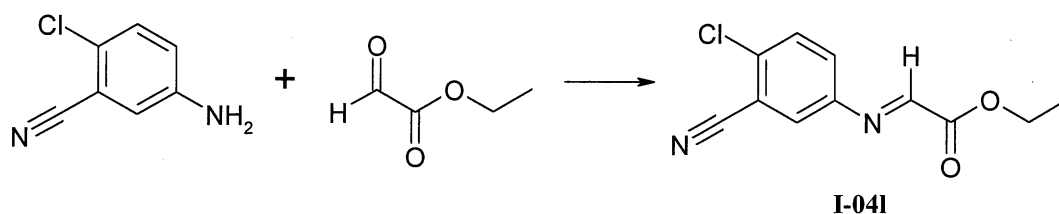
I-03i: Ar = 3-flo-4-xyanophenyl

I-03j: Ar = 3-metyl-4-xyanophenyl

I-03k: Ar = 2-clo-4-xyanophenyl

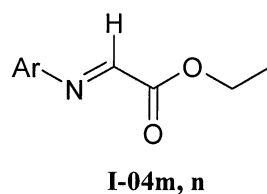
I-03l: Ar = 2-flo-4-xyanophenyl

Tổng hợp etyl este của axit 4-clo-3-xiano-phenylimino-axetic (I-04m).



Hỗn hợp gồm 1,3ml (6,6mmol) ethyl glyoxal 50% trong toluen, 1,0g (6,6mmol) 5-amino-2-clobenzonitril, toluen (85 ml) và 11g (33mmol) NaSO₄ được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh, lọc và cô để tạo ra 1,6g I-04m mà nó được sử dụng trực tiếp.

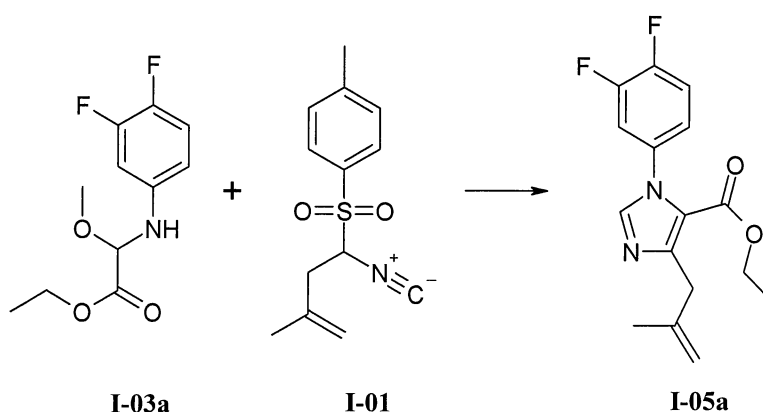
Các imin I-04n và o sau được điều chế theo cách tương tự với I-04m bằng cách sử dụng arylamin phù hợp.



I-04n: Ar = 2-metyl-4-xyanophenyl

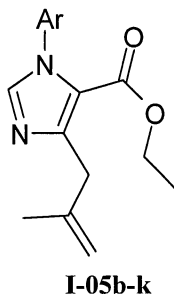
I-04o: Ar = 4-flophenyl

Tổng hợp ethyl este của axit 3-(3,4-diflo-phenyl)-5-(2-metyl-allyl)-3H-imidazol-4-carboxylic (I-05a).



Bổ sung 20g (80mmol) I-03a và 23g (160mmol) K₂CO₃ vào dung dịch chứa 10g (41mmol) I-01 trong etanol trong khi khuấy. Sau đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và dịch chiết được cô. Chất cô đặc được chạy sắc ký (30% EtOAc/xăng) để tạo ra 2,1g I-05a.

Các imidazol I-05b đến I-05l sau được điều chế theo cách tương tự như I-05a bằng cách sử dụng I-01 và hợp chất trung gian I-03b đến I-03l phù hợp.



I-05b: Ar = 4-xyanophenyl

I-05c: Ar = 3,4-diclophenyl

I-05d: Ar = 1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2-on-6-yl

I-05e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

I-05f: Ar = 2-clo-3-flophenyl

I-05g: Ar = 2-flo-3-clophenyl

I-05h: Ar = 4-clophenyl

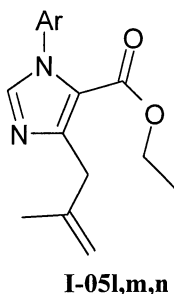
I-05i: Ar = 3-flo-4-xyanophenyl

I-05j: Ar = 3-metyl-4-xyanophenyl

I-05k: Ar = 2-clo-4-xyanophenyl

I-05l: Ar = 2-flo-4-xyanophenyl

Các imidazol I-05m, n và o sau được điều chế theo cách tương tự như I-05a bằng cách sử dụng I-01 và imin I-04m, n và o phù hợp thay cho I-03a.

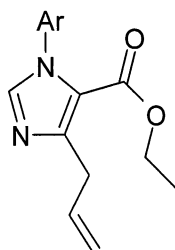


I-05m: Ar = 3-xyno-4-clophenyl

I-05n: Ar = 2-metyl-4-xyanophenyl

I-05o: Ar = 4-flophenyl

Các imidazol I-06b, e, và h sau được điều chế theo cách tương tự như I-05a bằng cách sử dụng I-02 và hợp chất trung gian I-03b, e, và h phù hợp.

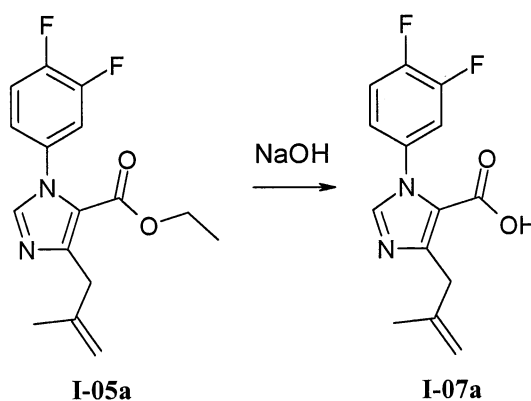
**I-06b,e,h**

I-06b: Ar = 4-xyanophenyl

I-06e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

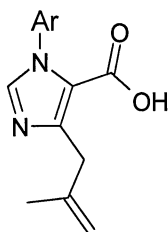
I-06h: Ar = 4-clophenyl

Tổng hợp axit 3-(3,4-diflophenyl)-5-(2-metylalyl)imidazol-4-carboxylic (I-07a).

**I-05a****I-07a**

Bổ sung 0,26g (6,6) NaOH trong H₂O vào dung dịch chứa 0,67g (2,2mmol) I-05a trong EtOH và THF trong khi khuấy. Sau khi khuấy trong 12 giờ, bổ sung axetic axit cho đến khi độ pH của hỗn hợp là axit, và hỗn hợp này được cô để tạo ra 0,61g (2,2mmol) I-07a.

Các axit I-07b, c, và d sau được điều chế theo cách tương tự như I-07a từ olefin I-05b, c, và d phù hợp.

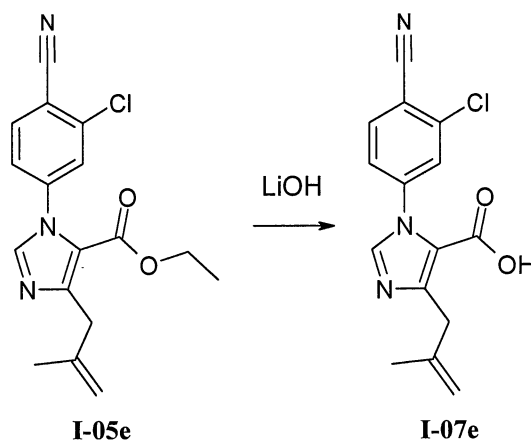
**I-07b,c,d**

I-07b: Ar = 4-xyanophenyl

I-07c: Ar = 3,4-diclophenyl

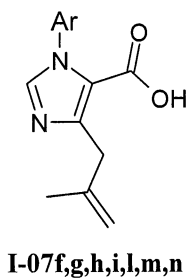
I-07d: Ar = 1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2-on-6-yl

Tổng hợp 2-clo-4-[6-(iodometyl)-6-metyl-4-oxo-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (I-07e).



Bổ sung 0,83g (19mmol) LiOH hydrat vào dung dịch chứa 5,0g (15mmol) I-05e trong 125ml hỗn hợp gồm THF/H₂O với tỷ lệ 3:1 trong khi khuấy. Sau 16 giờ, bổ sung 80ml THF/H₂O với tỷ lệ 3:1. Sau 8h, bổ sung 10ml EtOH. Sau 40h hỗn hợp này được cô và axit hóa bằng cách bổ sung AcOH. Chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 4,0g (13mmol) I-07e.

Các axit I-07f, g, h, i, j, l, m, và n sau được điều chế theo cách tương tự như I-07e từ olefin I-07f, g, h, i, j, l, m, và n phù hợp.



I-07f: Ar = 2-clo-3-flophenyl

I-07g: Ar = 2-flo-3-clophenyl

I-07h: Ar = 4-clophenyl

I-07i: Ar = 3-flo-4-xyanophenyl

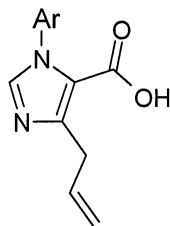
I-07j: Ar = 3-metyl-4-xyanophenyl

I-07m: Ar = 3-xyano-4-clophenyl

I-07n: Ar = 2-metyl-4-xyanophenyl

I-07o: Ar = 4-flophenyl

Các axit I-8b, e, và h sau được điều chế theo cách tương tự như I-07e từ olefin I-06b, e, và h phù hợp.



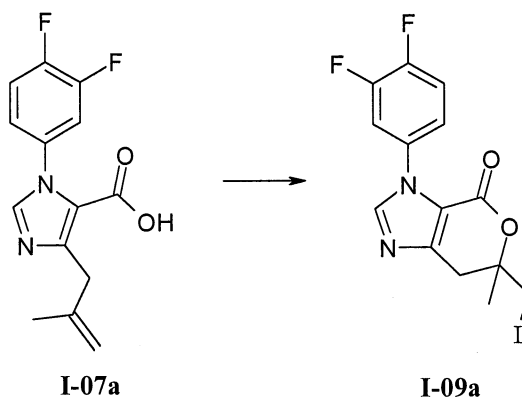
I-08b,e,h

I-08b: Ar = 4-xyanophenyl

I-08e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

I-08h: Ar = 4-clophenyl

Tổng hợp 3-(3,4-diflophenyl)-6-(iodometyl)-6-metyl-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-09a).

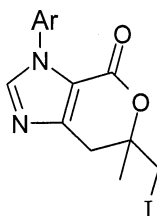


I-07a

I-09a

I-07a (0,61 g, 2,2mmol) được hòa tan trong THF và được làm lạnh xuống 0 °C. Bổ sung NaHCO₃ (0,74 g, 8,8mmol) và I₂ (1,7 g, 6,6mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch Na₂S₂O₃ trong nước vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, rửa bằng H₂O, nước muối và cô. Sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/heptan) tạo ra 0,89g I-09a.

Các iodua I-09b đến j và m, n và o sau được điều chế theo cách tương tự như I-09a từ olefin I-09b đến j và m, n và o phù hợp.



I-09b,c,d,e,f,g,h,i,j,m,n,o

I-09b: Ar = 4-xyanophenyl

I-09c: Ar = 3,4-diclophenyl

I-09d: Ar = 1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2-on-6-yl

I-09e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

I-09f: Ar = 2-clo-3-flophenyl

I-09g: Ar = 2-flo-3-clophenyl

I-09h: Ar = 4-clophenyl

I-09i: Ar = 3-flo-4-xyanophenyl

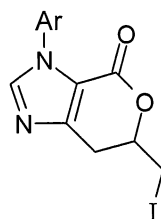
I-09j: Ar = 3-metyl-4-xyanophenyl

I-09m: Ar = 3-xyano-4-clophenyl

I-09n: Ar = 2-metyl-4-xyanophenyl

I-09o: Ar = 4-flophenyl

Các iodua I-10b và e sau được điều chế theo cách tương tự như I-09a từ olefin I-8b và e phù hợp.

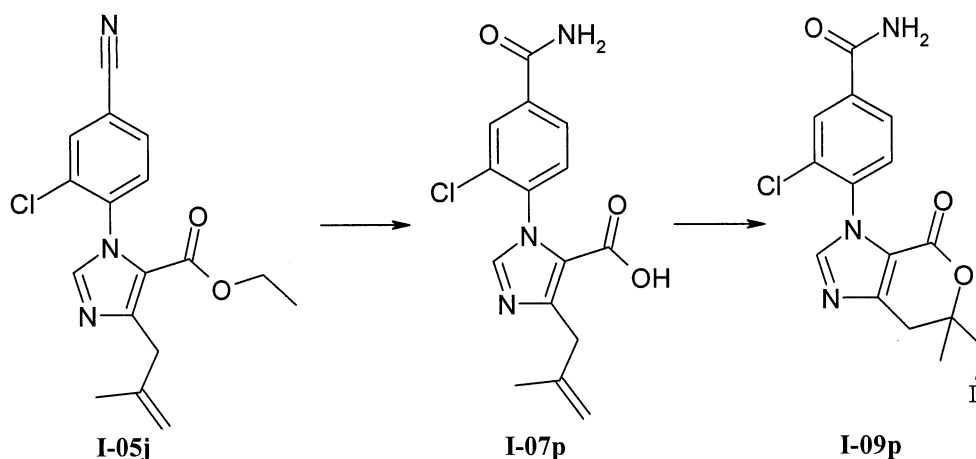


I-10b & e

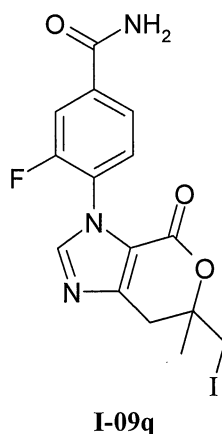
I-10b: Ar = 4-xyanophenyl

I-10e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl

Tổng hợp 3-clo-4-[6-(iodometyl)-6-metyl-4-oxo-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzamid (I-09p).

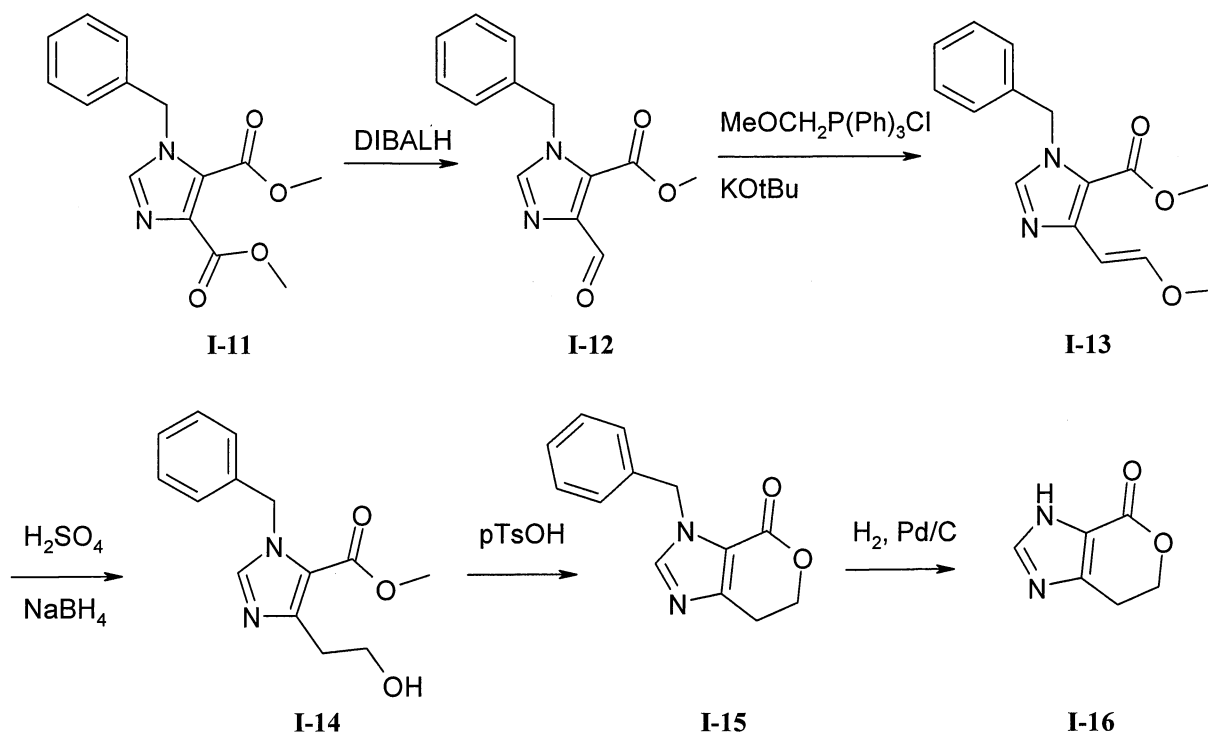


Bổ sung 0,10g (2,4mmol) LiOH hydrat vào hỗn hợp gồm 0,61g (1,9mmol) I-05k trong 3/2 hỗn hợp gồm THF/H₂O trong khi khuấy. Sau 16 giờ, bổ sung 100mg LiOH hydrat và hỗn hợp này được khuấy trong 4 h và bổ sung 4ml EtOH và 4ml H₂O. Sau khi khuấy trong 72 giờ, hỗn hợp này được cô, cạn thu được được tạo huyền phù trong 20ml H₂O và bổ sung AcOH cho đến khi độ pH là axit. Hỗn hợp này được chiết bằng 2 x 100ml EtOAc và dịch chiết được rửa bằng 40ml nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để tạo ra 486 mg I-07p với độ tinh khiết 80% mà nó được khuấy trong CH₃CN và được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung NaHCO₃ (0,51 g, 6,1mmol) và 1,2g (4,6mmol) I₂ và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước Na₂S₂O₃ vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, rửa bằng H₂O, nước muối và cô. Sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/heptan) tạo ra 0,57g I-09p.



Hợp chất I-09q được điều chế từ I-05l theo cách tương tự như hợp chất I-09p.

Tổng hợp 6,7-dihydro-3H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-16)



Bổ sung 52ml (52mmol) 1M DIBAL-H trong THF vào hỗn hợp gồm I-11 (Haolun, *J. et al., Bioorg. Medicinal Chem. Lett*, 2006, 16, 3985) 10g (37mmol) trong 100ml THF ở -78°C trong khi khuấy và hỗn hợp phản ứng được khuấy -78°C trong 2 giờ. Tiếp theo, nước được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra I-12 mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung 1,2g (12mmol) t-BuOK vào huyền phù chứa 3,9g (12mmol) metoxymetyltriphenylphosphoni clorua trong THF (25 ml) ở 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ, và tiếp theo, bổ sung 0,80g (3,3mmol) I-12 trong THF (6 ml). Sau 2 giờ, bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, tiếp theo là EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra hỗn hợp gồm I-13 và chất đồng phân Z của nó. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra 500mg (1,8mmol) methyl 3-benzyl-5-[(E)-2-methoxyvinyl]imidazol-4-carboxylat (I-13) dưới dạng chất rắn màu trắng.

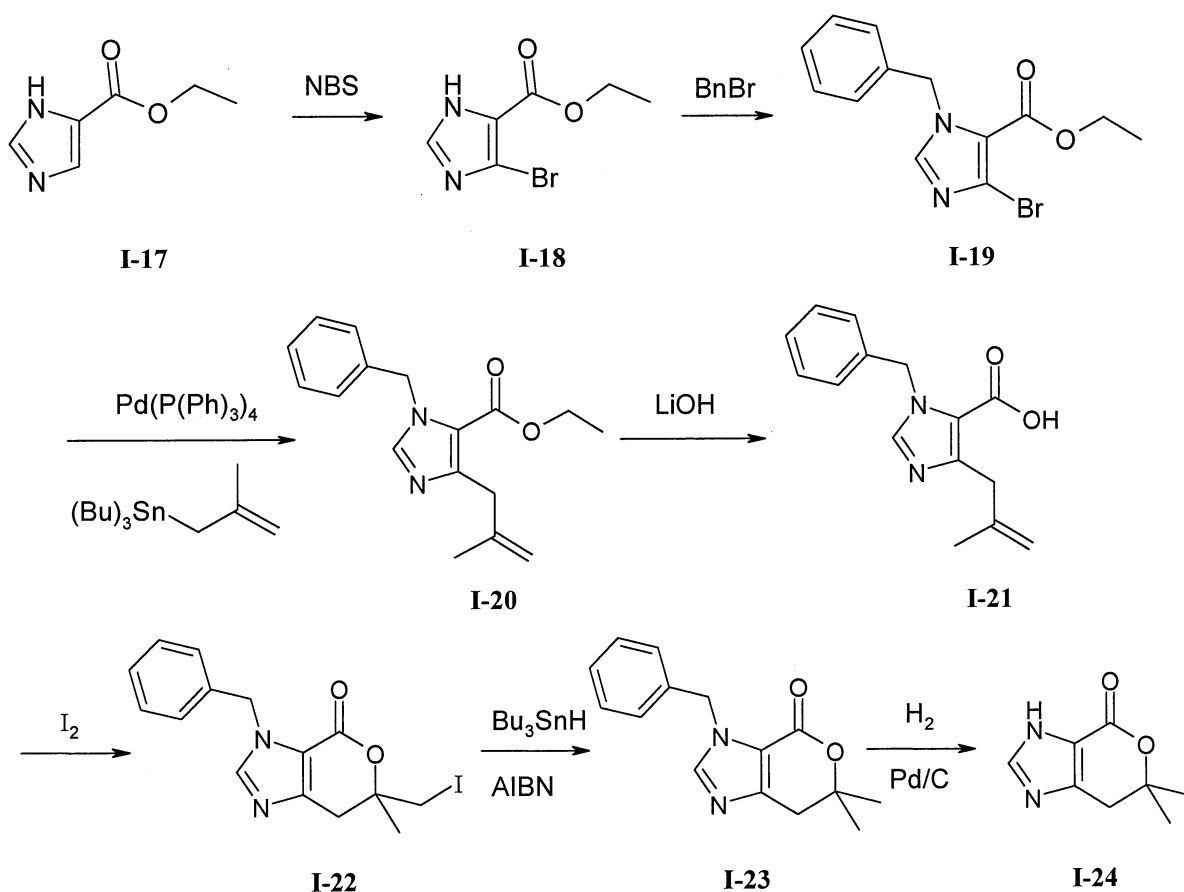
Bổ sung 10ml dung dịch H_2SO_4 2M vào dung dịch chứa 2,6g (9,6mmol) hợp chất I-13 trong 30ml THF trong khi khuấy, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 80°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung dung dịch nước NaOH để tăng độ pH đến 7. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được

làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô, được hòa tan trong CH_2Cl_2 , và tiếp theo, bổ sung 1,82g (48mmol) NaBH_4 . Sau khi khuấy trong 1 giờ, bổ sung nước vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , cô và tinh chế bằng sắc ký cột, tiếp theo là HPLC điều chế (30-90% MeCN trong nước với 0,1% TFA; YMC Triart (150 x 19mm)10 μ) để tạo ra hợp chất I-14 (0,86g, 35%).

Hỗn hợp gồm 0,20g (0,75mmol) I-14 và 0,14 (0,75mmol) p-TsOH trong 10ml toluen được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch NaOH 1M, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra 0,11g (0,49mmol) 3-benzyl-6,7-dihydropyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-15) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp gồm 0,11g (0,49mmol) I-15 và 15mg 10% Pd/C trong 5ml metanol đã loại khí được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cạn được cô để tạo ra 68mg (0,49) 6,7-dihydro-3H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-16) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp 6,6-dimetyl-3,7-dihydropyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-24)



Bổ sung NBS (25 g, 140mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3H-imidazol-4-carboxylat (I-17) trong 1,4l MeCN trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ trong bóng tối, tiếp theo, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-70% EtOAc trong heptan) để tạo ra 17g (65mmol) ethyl 3H-imidazol-4-carboxylat ethyl 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxylat (I-18) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất thu được được khuấy với 11g (78mmol) K_2CO_3 và 8,5ml (71mmol) benzyl bromua trong 200ml DMF trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong heptan) để tạo ra 9,6g (31mmol) ethyl 3-benzyl-5-bromo-imidazol-4-carboxylat (I-19) dưới dạng dầu không màu mà nó hóa rắn khi để yên.

Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (0,79 g, 0,69mmol) và 3,3ml (14mmol) $(Bu)_3Sn(2\text{-metylalyl})$ vào 4,3g (14mmol) I-19 trong 30ml DMF đã loại khí. Hỗn hợp này được khuấy ở $120^\circ C$ trong 5 giờ, tiếp theo, khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa MeCN và heptan. Tách riêng các lớp và heptan được chiết bằng MeCN. Gom dịch chiết MeCN, rửa bằng heptan, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-50% EtOAc trong heptan) để tạo ra 2,1g (7,3mmol) ethyl 3-benzyl-5-(2-metylalyl)imidazol-4-carboxylat (I-20) dưới dạng dầu màu vàng.

Hỗn hợp gồm 2,7g (9,7mmol) I-20 và 24ml (48mmol) dung dịch nước LiOH 2M và 24ml EtOH được khuấy trong 12 giờ, tiếp theo, cô. Cho hấp thụ cạn thu được trong 20ml H_2O và axit hóa (pH=5) bằng cách bổ sung AcOH. Gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng H_2O và làm khô trong dòng không khí để tạo ra 2,2g (8,6mmol) axit 3-benzyl-5-(2-metylalyl)imidazol-4-carboxylic (I-21) dưới dạng chất rắn màu trắng.

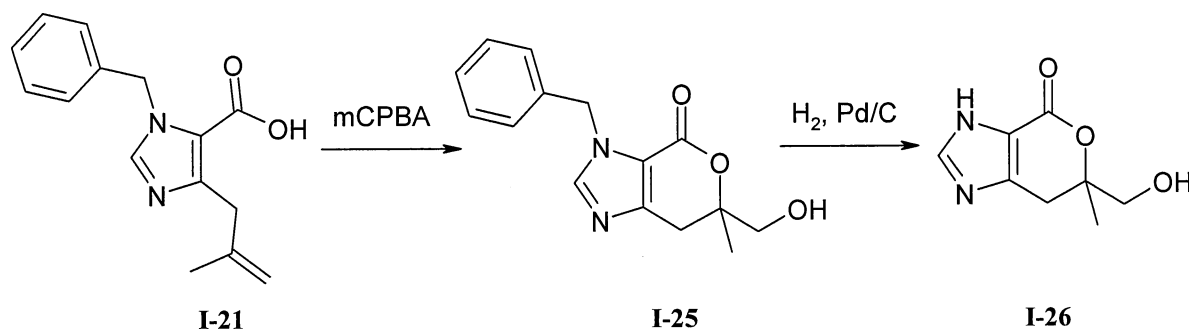
Bổ sung lần lượt 2,9g (35mmol) $NaHCO_3$ và 6,6g (26mmol) I_2 vào hỗn hợp gồm 2,2g (8,6mmol) I-21 trong 30ml THF trong khi khuấy. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, bổ sung dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ cho đến khi biến mất toàn bộ màu đỏ, và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (20-80% EtOAc trong heptan) để tạo ra 3,0 (7,7mmol) 3-benzyl-6-(iodometyl)-6-metyl-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-22) dưới dạng dầu màu vàng.

Bổ sung 0,1g (0,6mmol) AIBN và 9,4ml (9,4mmol) Bu_3SnH 1M trong xyclohexan nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4g (6,3g) I-22 trong 45ml benzen. Dung dịch này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ trong môi trường Ar. Bổ sung một lượng 4,7ml

(4,7mmol) Bu_3SnH nữa và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, và tiếp theo, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp này được cho phân bố giữa MeCN và heptan và tách các lớp. Rửa dịch chiết MeCN hai lần bằng heptan và gom các lớp heptan, chiết ngược bằng MeCN. Gom MeCN, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (25-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra 1,5g (5,7mmol) 3-benzyl-6,6-dimethyl-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-23) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp gồm 1,5g (5,7mmol) I-23 và 0,2g 10% Pd/C trong 5ml EtOH được khuấy trong môi trường H_2 trong hai ngày. Bổ sung 0,1g 10% Pd/C và khuấy hỗn hợp này trong môi trường H_2 trong 12 giờ, tiếp theo, lọc qua đất tảo diatomit và cô để tạo ra 0,94g (5,6mmol) I-24 dưới dạng chất rắn màu trắng.

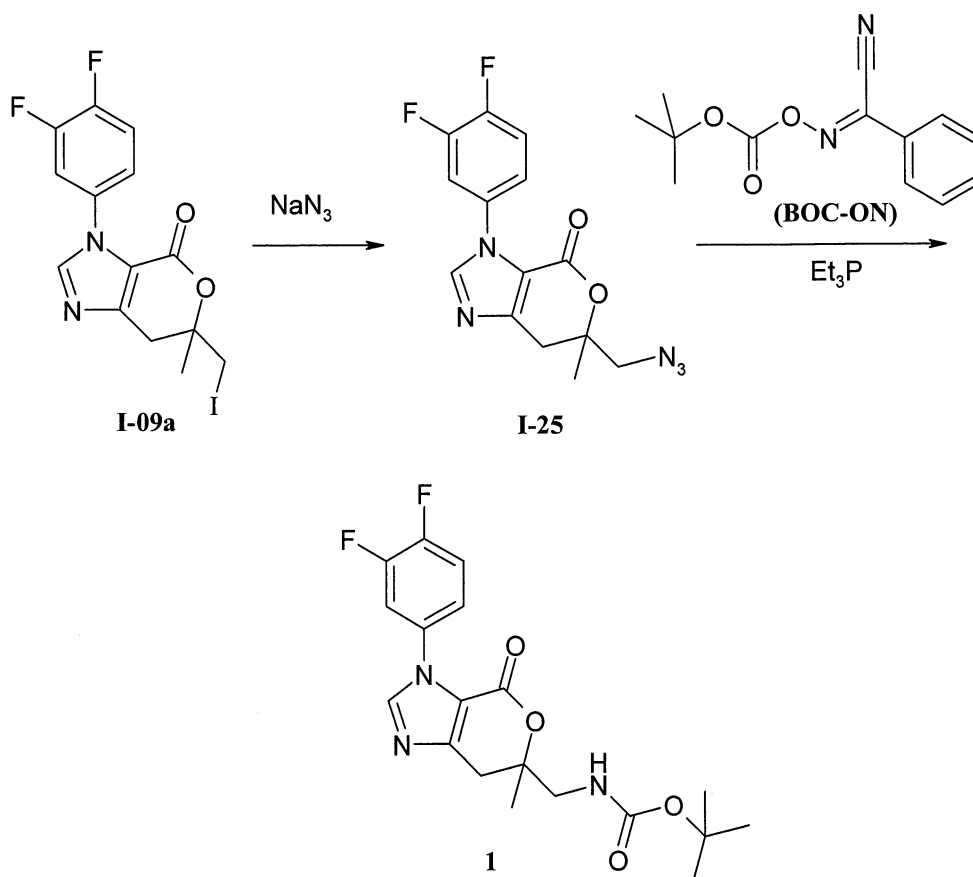
Tổng hợp 6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3,7-dihydropyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-26)



Bổ sung 3,3g (15mmol) 77% m-CPBA vào hỗn hợp gồm 2,5g (9,8mmol) I-21 trong 10ml CH_2Cl_2 trong khi khuấy. Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ, tiếp theo, bổ sung dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ bão hòa, tiếp theo là nước, CH_2Cl_2 và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Tách riêng các lớp và lớp nước được chiết hai lần bằng CH_2Cl_2 . Gom dịch chiết, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-8% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra 1,8g (6,6mmol) 3-benzyl-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (I-25) dưới dạng chất rắn màu trắng.

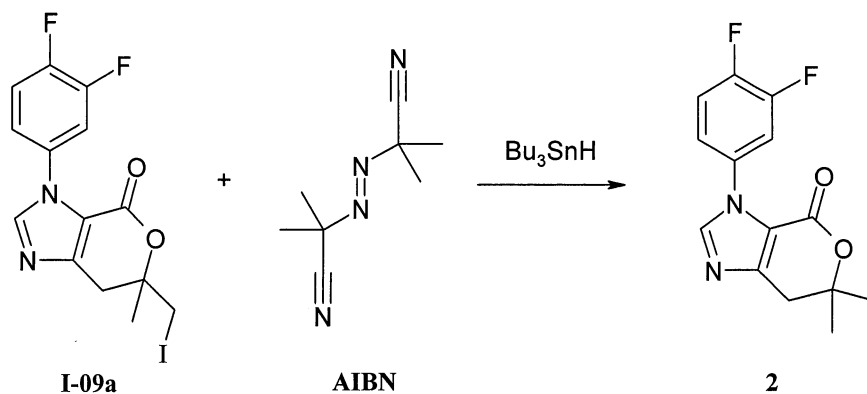
Hỗn hợp gồm 1,8g (6,6mmol) I-25 và 0,2g 10% Pd/C trong 50ml EtOH và 25ml CH_2Cl_2 được khuấy trong môi trường H_2 trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đất tảo diatomit và cô để tạo ra 0,97g I-26 dưới dạng bột màu trắng.

Ví dụ 1: Tổng hợp tert-butyl N-{[3-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-6-yl]metyl}carbammat (1).



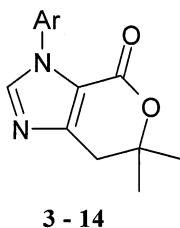
Bổ sung 74mg (1,1mmol) NaN_3 vào 0,31g (0,76mmol) I-09a trong 5ml DMF. Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong 17 giờ, pha loãng bằng 150ml EtOAc, rửa bằng 2 x 20ml H_2O và một lần bằng 20ml nước muối. Dịch chiết được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/heptan) tạo ra 112mg I-27 mà nó được hòa tan trong THF. Bổ sung triethylphosphin (1M trong THF; 0,42ml; 0,42mmol) và 103mg (0,42mmol) BOC-ON vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 50ml EtOAc và rửa bằng 2 x 20ml H_2O và 1 x 20ml nước muối, tiếp theo, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. TLC điều chế (100% EtOAc) tạo ra 58mg 1.

Ví dụ 2: Tổng hợp 3-(3,4-diflophenyl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (2)



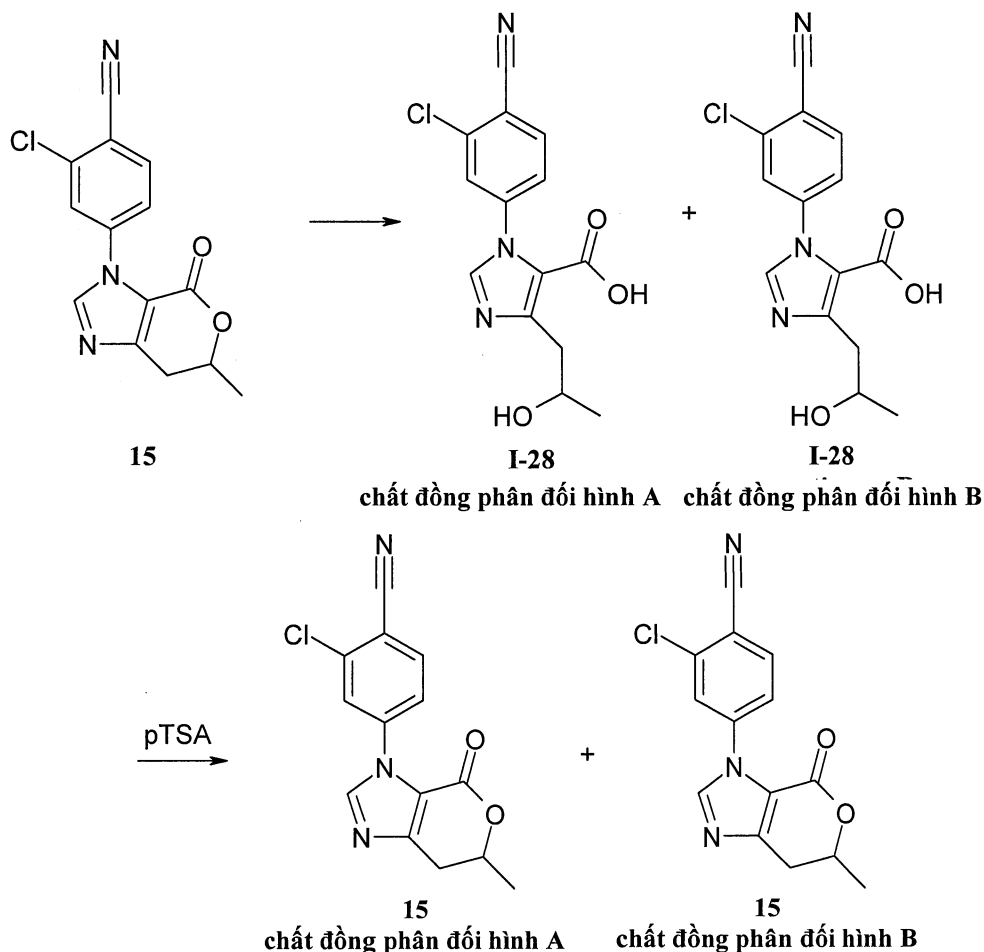
Bổ sung 16mg (0,1mmol) AIBN và 0,36g (0,12mmol) Bu_3SnH vào dung dịch chứa 0,41g (1,0mmol) I-09a trong benzen. Dung dịch này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 giờ trong môi trường Ar, tiếp theo, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra 0,22g 2 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Các hợp chất sau được điều chế từ iodua I-09e đến I-09n phù hợp theo cách tương tự như hợp chất 2.



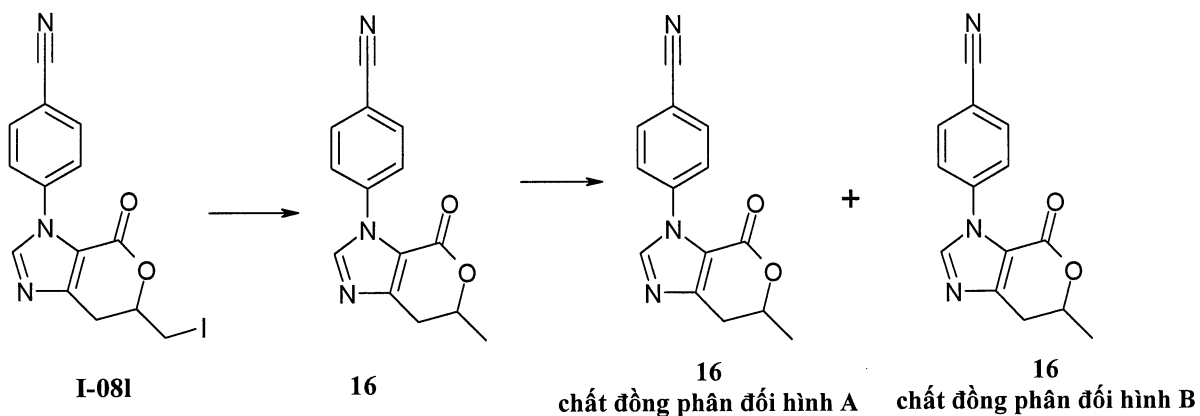
- 3 từ I-09b: Ar = 4-xyanophenyl
- 4 từ I-09c: Ar = 3,4-diclophenyl
- 5 từ I-09d: Ar = 1-metyl-3,4-dihydroquinolin-2-on-6-yl
- 6 từ I-09e: Ar = 3-clo-4-xyanophenyl
- 7 từ I-09f: Ar = 2-clo-3-flophenyl
- 8 từ I-09g: Ar = 2-flo-3-clophenyl
- 9 từ I-09h: Ar = 4-clophenyl
- 10 từ I-09i: Ar = 3-flo-4-xyanophenyl
- 11 từ I-09j: Ar = 3-metyl-4-xyanophenyl
- 12 từ I-09m: Ar = 3-xyano-4-clophenyl
- 13 từ I-09n: Ar = 2-metyl-4-xyanophenyl
- 14 từ I-09o: Ar = 4-flophenyl

Ví dụ 2: Tổng hợp 2-clo-4-[6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 15).



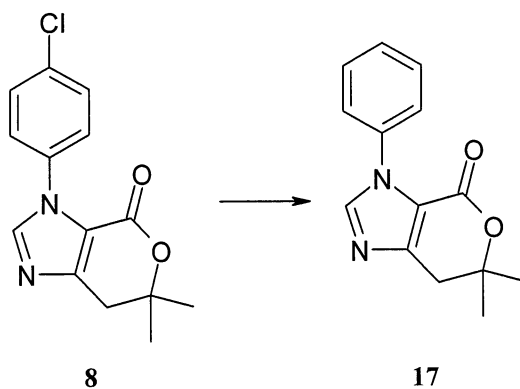
Hỗn hợp racemic gồm hợp chất 15 được điều chế từ I-10e theo cách tương tự như hợp chất 2. Sắc ký bất đối xứng 180mg (ChiralPak IA, 30 (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA + 1% Et₂NH):CO₂, 105ml/phút, 100 ba (10⁴ kPa), 35°C) tạo ra chất đồng phân đối hình A của hợp chất I-28 và chất đồng phân đối hình-B của hợp chất I-28. Mỗi rượu này được kết hợp một cách riêng biệt với một lượng xúc tác pTSA trong 2ml toluen ở 120°C trong 16 giờ. Mỗi hỗn hợp được pha loãng bằng 50ml EtOAc, rửa bằng 2 x 20ml H₂O và một lần bằng 20ml nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô. Mỗi hợp chất được tinh chế bằng TLC điều chế (100% EtOAc) để tạo ra 40mg chất đồng phân đối hình A của hợp chất 15 và 38mg chất đồng phân đối hình B của hợp chất 15.

Ví dụ 3: Tổng hợp 4-[6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 16).



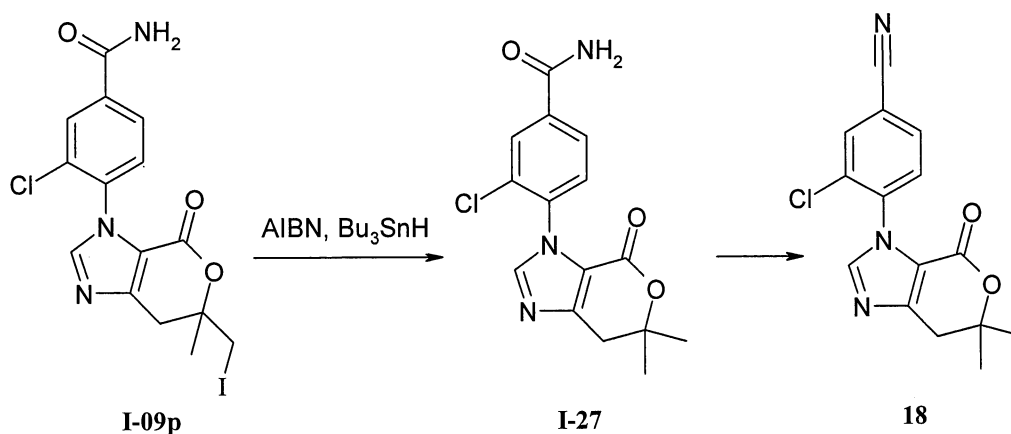
Raxemic 16 được điều chế từ I-10b theo cách tương tự như hợp chất 2. Sắc ký bất đối xứng 58mg (ChiralPak AD, 55 (MeOH + 1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/phút, 100 ba (10⁴ kPa), 25°C) tạo ra 28mg chất đồng phân đối hình A của hợp chất 16 và 23mg chất đồng phân đối hình B của hợp chất 16.

Ví dụ 4: Tổng hợp 6,6-dimetyl-3-phenyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (17)



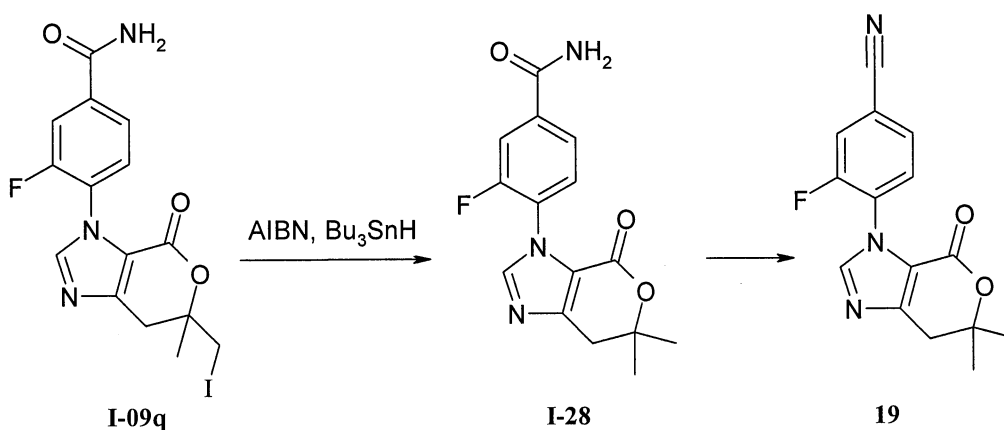
Hỗn hợp gồm hợp chất 8 (0,10g; 0,36mmol) và Pd/C (0,1g) trong EtOAc (50 ml) được khuấy ở 50°C trong môi trường H₂ (50 psi (344,74 kPa)) trong 2 ngày. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được 41mg hợp chất 17 dưới dạng bột màu trắng.

Ví dụ 5: Tổng hợp 3-clo-4-{6,6-dimetyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl}benzonitril (18).



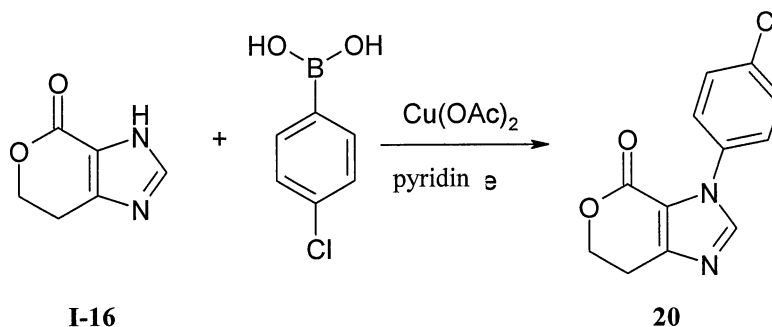
Hợp chất I-29 được điều chế từ iodua I-09p theo cách tương tự như hợp chất 2.

Bổ sung 0,54ml (6,4mmol) pyridin và 0,48ml (0,34mmol) trifloaxetic anhydrit vào 0,11g (0,34mmol) I-29 trong 6ml dioxan khô. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, tiếp theo, pha loãng bằng 50ml EtOAc và rửa bằng 20ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, hai lần, mỗi lần bằng 20ml H_2O và một lần bằng 20ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. TLC điều chế (100% EtOAc) tạo ra 55 mg hợp chất 18.



Hợp chất 19 được điều chế từ I-09q theo cách tương tự như hợp chất 18.

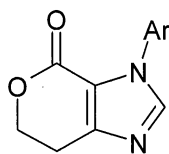
Ví dụ 6: Tổng hợp 3-(4-clophenyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (20)



Hỗn hợp gồm 30mg (0,22mmol) I-16, 51mg (0,33mmol) axit 4-clophenylboronic, 63mg (0,35mmol) Cu(OAc)_2 , 0,07ml (0,9mmol) pyridin trong 2ml CH_2Cl_2 được khuấy

trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua nút silicagel ngắn, tiếp theo, cô và tinh chế bằng TLC điều chế (4% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra 7mg (0,03mmol) 20 dưới dạng chất rắn màu trắng cũng như 3mg 1-(4-clophenyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on.

Các hợp chất 21 – 24 được điều chế từ I-16 và axit boronic phù hợp theo cách tương tự như 20.



21 - 24

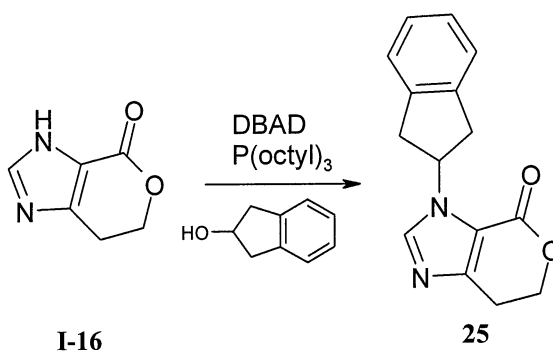
21 từ axit 4-xyanophenylboronic

22 từ axit 3-clo-4-xyanophenylboronic

23 từ axit 3,4-diclophenylboronic

24 từ axit 3,4-diflophenylboronic

Ví dụ 7: Tổng hợp 3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (25).



I-16

25

Bổ sung 110mg (0,47mmol) di-*tert*-butyl azodicarboxylat (DBAD) trong thời gian 5 phút vào hỗn hợp gồm 50mg (0,36mmol) I-16, 0,17g (0,47mmol) trioctylphosphin, 50mg (0,37mmol) indan-2-ol trong 5ml THF ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 12 giờ, hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (5-95% MeCN trong nước) để tạo ra 57mg (0,22mmol) 25 dưới dạng chất rắn màu trắng.

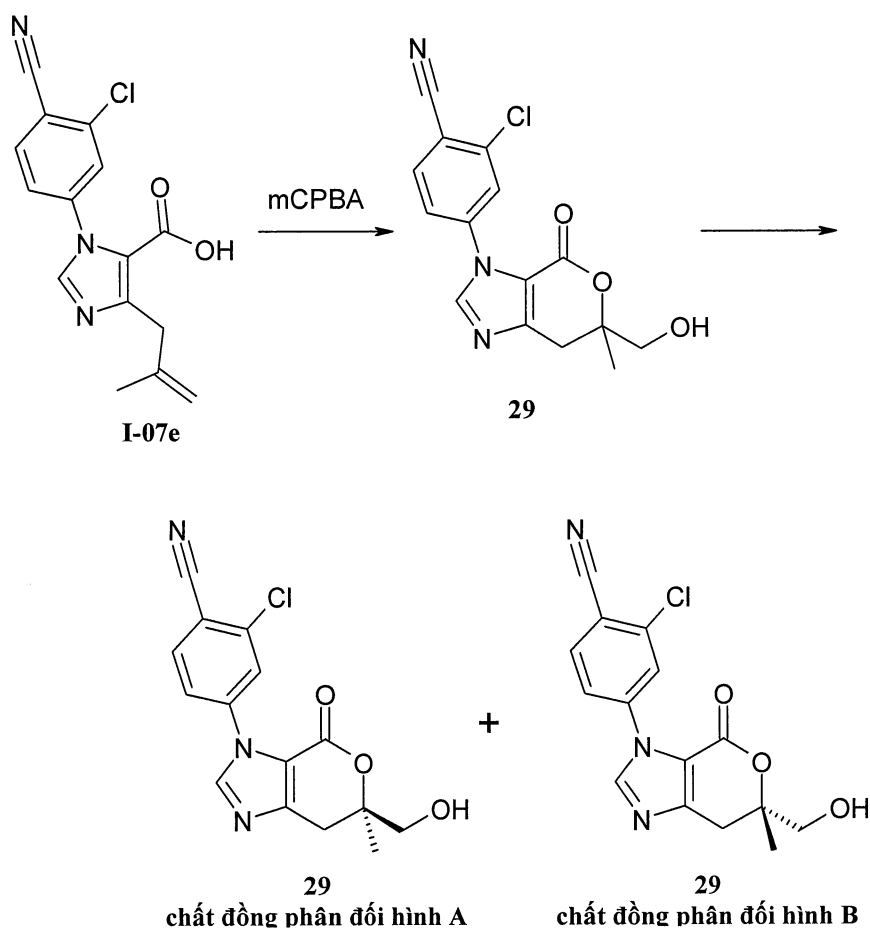
Các hợp chất sau được điều chế từ rượu phù hợp và imidazol phù hợp theo cách tương tự như hợp chất 25.

3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6,6-dimetyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (26) từ indano-2-ol và I-24.

3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-(hydroxymethyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (27) từ indan-2-ol và I-26.

trans-4-(6,6-Dimetyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl)-xyclohexancarbonitril (28) từ *cis*-4-hydroxyxyclohexancarbonitril và I-24.

Ví dụ 8: Tổng hợp 2-clo-4-[(6R)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (chất đồng phân đối hình A của hợp chất 29) và 2-clo-4-[(6S)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (chất đồng phân đối hình B của hợp chất 29)



Hỗn hợp gồm 0,50g (1,7mmol) I-07e và 0,56g (2,5mmol) 77% m-CPBA (axit m-cloperoxybenzoic) trong 10ml CH₂Cl₂ được khuấy trong 16 giờ. Bổ sung EtOAc (200ml) và 20ml Na₂SO₃ 10% vào. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng 50ml NaHCO₃ và chiết nước rửa bằng 50ml CH₂Cl₂. Gom dịch chiết hữu cơ, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra 507mg raxemic 29 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sắc ký bất đối xứng 507mg (LUX 5u Cellulose 4, 28% EtOH:CO₂, 80g/phút, 120 ba (12.10³kPa), 40°C) tạo ra 238mg chất đồng phân đối hình A của hợp chất 29 và 230mg chất đồng phân đối hình B của hợp

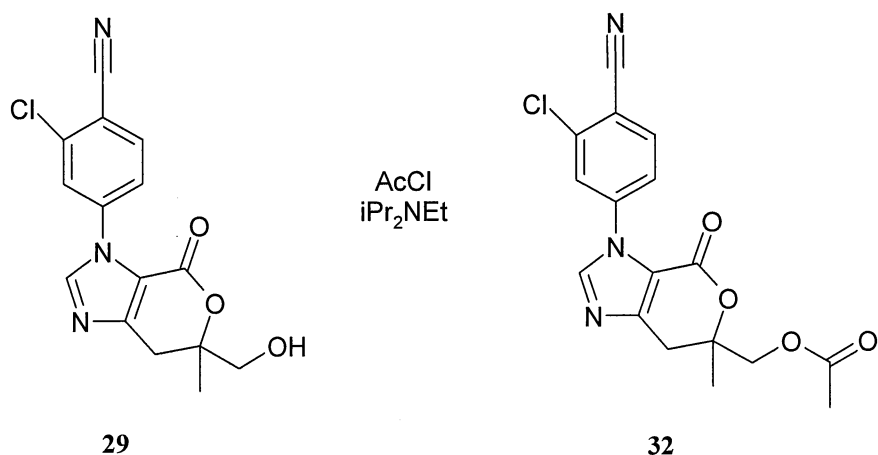
chất 29. Hóa lập thể tuyệt đối của hợp chất 29 A và 29 B were được xác định bằng cách xác định cấu trúc tinh thể tia X tinh thể đơn có độ phân giải cao và xem xét cẩn thận thông số Flack trên các cấu trúc đã được tinh chế (H.D. Flack and G. Bernardinelli, 2008, Chirality, 20, 681-690).

Các hợp chất sau được điều chế từ olefin I-07c và n phù hợp theo cách tương tự như chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 29.

3-(3,4-diclophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 30) từ I-07c.(RegisPack, 25% (EtOH + 1% iPrNH₂):CO₂, 80ml/phút, 100 ba (10⁴kPa), 25°C)

4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-3-metylbenzonitril (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 31) từ I-07n. (LUX 5u Cellulose 4, 25% EtOH:CO₂, 90g/phút, 120 ba (12.10³kPa), 40 °C)

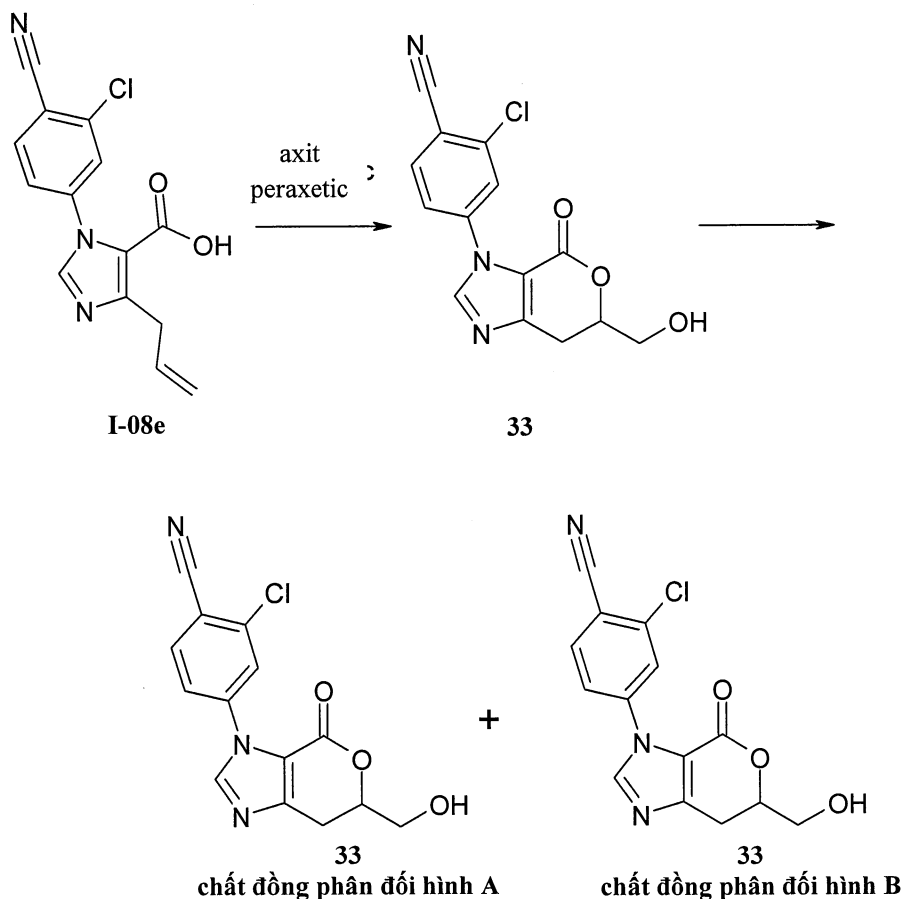
Ví dụ 8a: Tổng hợp [3-(3-clo-4-xyanophenyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-6-yl]metyl axetat (32).



Bổ sung 0,18ml (0,18mmol) AcCl 1M trong CH₂Cl₂, tiếp theo là 0,04ml (0,2mmol) iPr₂NEt vào 50mg (0,16mmol) raxemic 29 trong 5ml CH₂Cl₂ ở 4°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ, bổ sung một lượng 0,18ml (0,18mmol) AcCl 1M nữa vào và hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ. Bổ sung EtOAc (50ml), và hỗn hợp này được rửa bằng 20ml dung dịch NH₄Cl bão hòa, hai lần bằng 20ml nước, và một lần bằng 20ml nước

muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, cô, và tinh chế bằng TLC điều chế (100% EtOAc) để tạo ra 43mg (0,12mmol) 32.

Ví dụ 9: Tổng hợp 2-clo-4-[6-(hydroxymetyl)-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 33).



Bổ sung 1,1ml axit peraxetic 32% (5,2mmol) vào 0,25g (0,87mmol) I-8e trong 4ml axeton. Hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C trong 24 giờ, tiếp theo, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra 110mg (0,37mmol) raxemic 33. Sắc ký bất đối xứng 103mg (LUX 5u Cellulose 4, 35% (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA): CO_2 , 80g/phút, 120 ba ($12 \cdot 10^3 \text{kPa}$), 35°C) tiếp theo là TLC điều chế (5% MeOH trong CH_2Cl_2) tạo ra 48mg (0,16mmol) chất đồng phân đối hình A của hợp chất 33 và 33mg (0,11mmol) chất đồng phân đối hình B của hợp chất 33.

Các hợp chất sau được điều chế từ olefin I-07 hoặc I-08 phù hợp theo cách tương tự như chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 33.

3-(2-clo-3-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 34 từ I-07g. (RegisPack, 20% (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA):CO₂, 135ml/phút, 120 ba (12.10³kPa), 35°C)

3-(3-clo-2-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 35) từ I-07f. (ChiralPak IA, 25% (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA):CO₂, 120g/phút, 120 ba (12.10³kPa), 35°C)

3-(4-clophenyl)-6-(hydroxymetyl)-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (36) từ I-8h mà không cần phân giải bất đối xứng.

4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]benzonitril (37) từ I-07b mà không cần phân giải bất đối xứng.

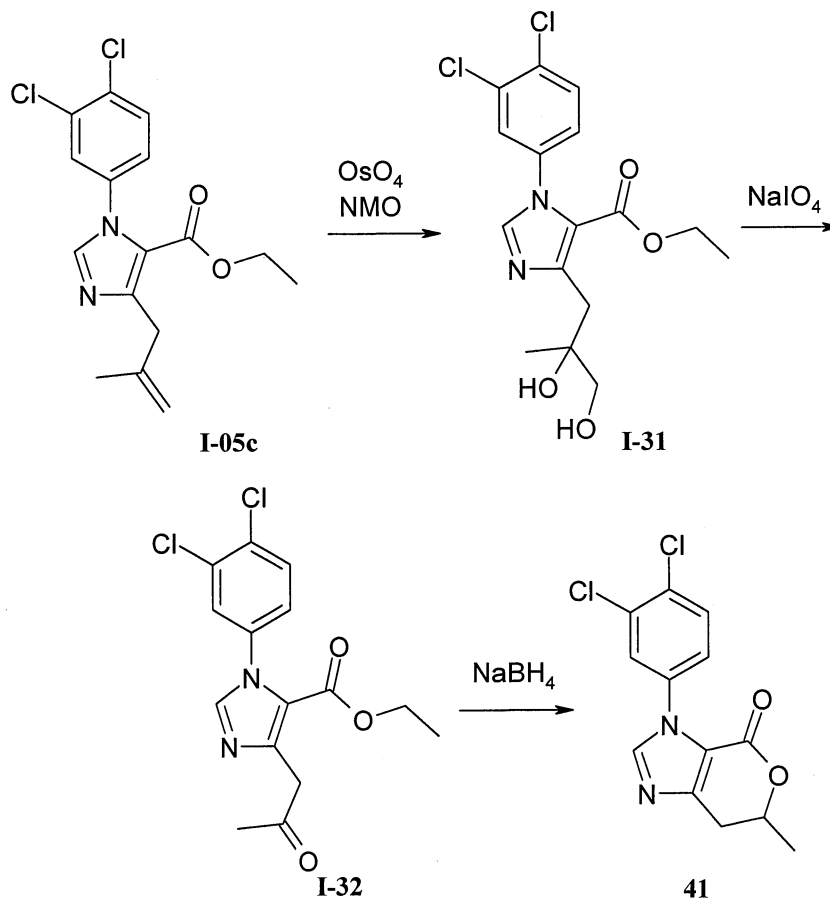
3-(4-clophenyl)-6-(hydroxymetyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 38) từ I-07h. (LUX 5u Cellulose 4, 20% (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA + 1% Et₂NH):CO₂, 80ml/phút, 120 ba (12.10³kPa), 40 °C)

4-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-2-metylbenzonitril (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 39) từ I-07j. (LUX 5u Cellulose 4, 25% (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA):CO₂, 80g/phút, 120 ba (12.10³kPa), 35°C)

6-[6-(hydroxymetyl)-6-metyl-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-on (chất đồng phân đối hình A & B của hợp chất 40) từ I-07d.

(Lux Amylose-2, 25% (75:25 MeO/iPA):CO₂, 90g/phút, 120 ba (12.10³kPa), 40°C)

Ví dụ 10: Tổng hợp 3-(3,4-diclophenyl)-6-metyl-3H,4H,6H,7H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (41).

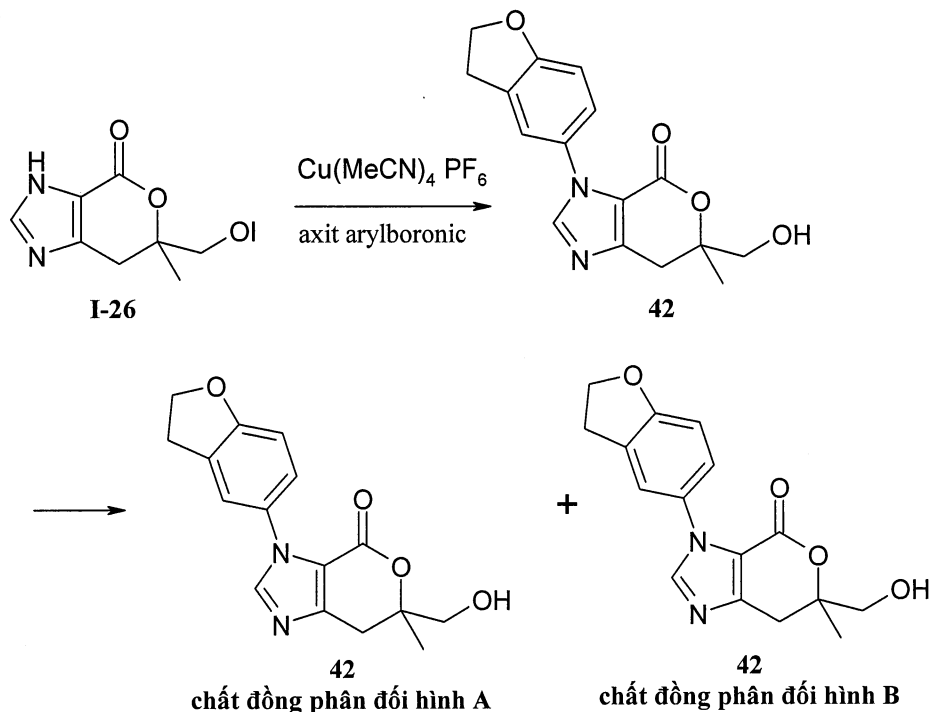


Bổ sung 2,5g (0,24mmol) 2,5% OsO₄ trong t-butanol, và 0,27g (2,3mmol) 4-metylmorpholin N-oxit (NMO) vào hỗn hợp gồm 0,52g (1,5mmol) I-05c trong 4ml 50% axeton và nước. Sau 2 giờ, bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa, hỗn hợp này được cô và tiếp theo, được tạo huyền phù trong nước và chiết bằng EtOAc (50mL x 3). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra 0,41g (1,1mmol) etyl este của axit 3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,3-dihydroxy-2-metyl-propyl)-3H-imidazol-4-carboxylic (I-31).

Bổ sung 0,32g (1,5mmol) NaIO₄ vào 0,37g (1,0mmol) I-31 trong 10ml THF/nước với tỷ lệ 1:1. Sau khi khuấy trong 2 giờ, bổ sung 50ml EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng hai lần bằng 20ml nước và một lần bằng 20ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 0,33g (0,96mmol) etyl este của axit 3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2-oxo-propyl)-3H-imidazol-4-carboxylic (I-32) mà nó được khuấy trong 5ml THF. Bổ sung NaBH₄ (73 mg, 1,9mmol) vào. Sau khi khuấy trong 3,5 giờ, bổ sung 50ml EtOAc vào. Hỗn hợp này được rửa bằng 20ml dung dịch NH₄Cl bão hòa, hai lần bằng

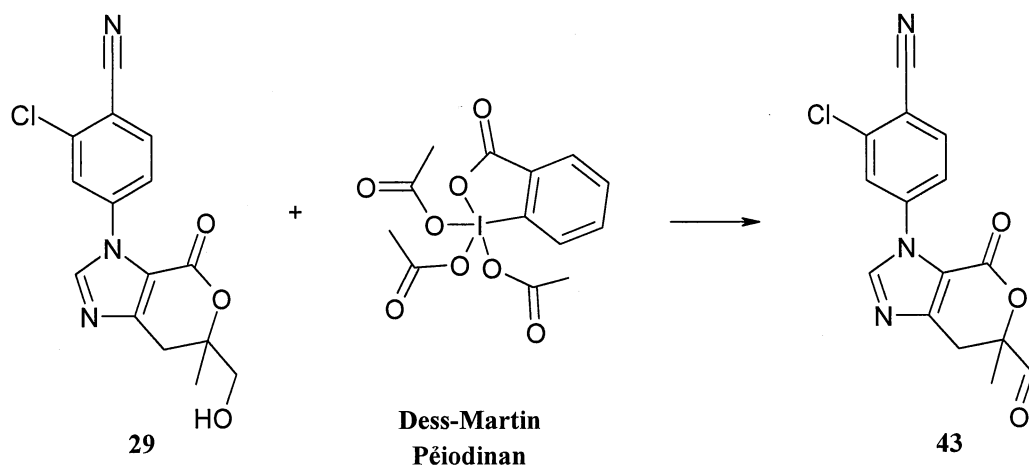
20ml nước và một lần bằng 20ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra 0,10g (0,34mmol) 41.

Ví dụ 11: Tổng hợp 3-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-6-hydroxymetyl-6-metyl-6,7-dihydro-3H-pyrano[3,4-d]imidazol-4-on (chất đồng phân đối hình A và B của hợp chất 42).



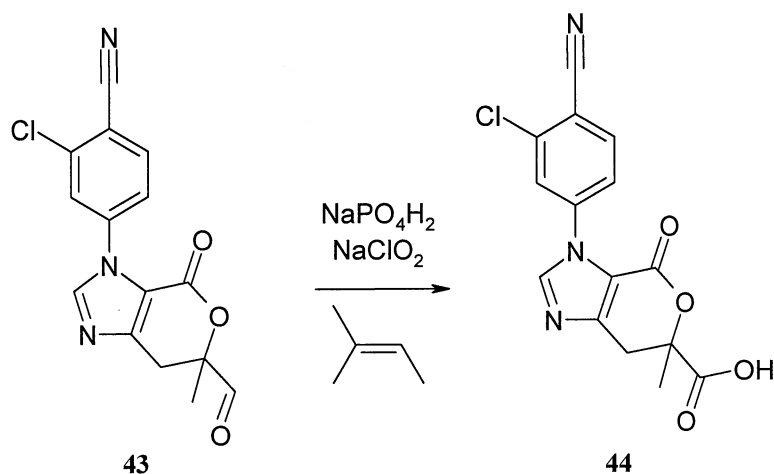
Hỗn hợp gồm 0,15g (0,82mmol) I-26, 0,15g (0,91mmol) axít 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylboronic, 92mg (0,25mmol) $\text{Cu(MeCN)}_4 \text{PF}_6$ trong 6ml MeOH được khuấy mạnh trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đất tảo diatomit, cô và tinh chế bằng sắc ký cột (0-7% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra 60mg (0,20mmol) 42. Sắc ký bất đối xứng (LUX 5u Cellulose 3 Prep, 10% (1:1 MeOH/EtOH): CO_2 , 88g/phút, 120ba, 40 °C) tạo ra 30mg (0,10mmol) của mỗi chất đồng phân đối hình A của hợp chất 42 và chất đồng phân đối hình B của hợp chất 42.

Ví dụ 12: Tổng hợp 2-clo-4-(6-formyl-6-metyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]imidazol-3-yl)-benzonitril (43).



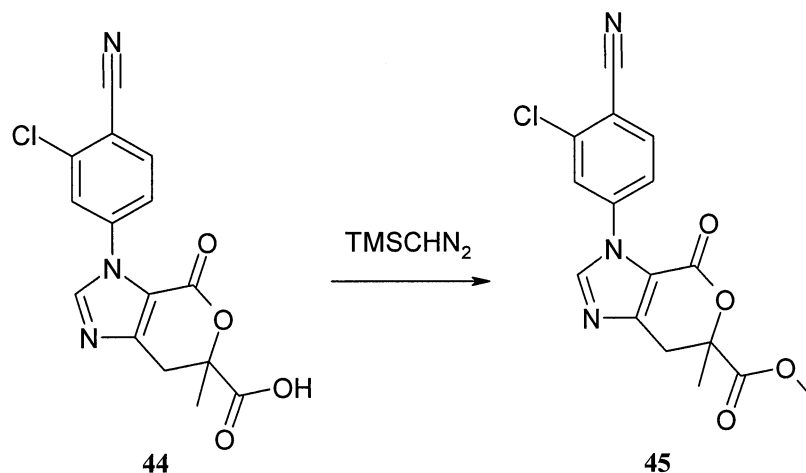
Bổ sung 0,73g (1,7mmol) Dess-Martin periodinan vào hỗn hợp gồm 0,50g (1,6mmol) 29 trong CH₂Cl₂ trong khi khuấy. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, bổ sung hỗn hợp gồm NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (dung dịch nước bão hòa với tỷ lệ 1:1). Pha hữu cơ được làm khô, lọc, và cô để tạo ra 0,30g (0,95mmol) 43.

Ví dụ 13 Tổng hợp axit 3-(3-clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic (44).



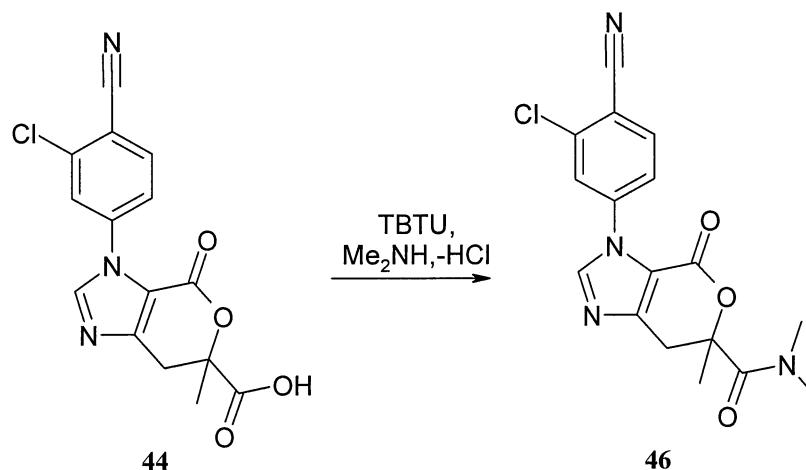
Bổ sung 0,84ml (7,9mmol) 2-metyl-but-2-en, 71mg (0,79mmol) NaClO₂ và 76mg (0,63mmol) NaH₂PO₄ vào 50mg (0,16mmol) 43 trong mỗi dung dịch t-BuOH hoặc H₂O. Hỗn hợp này được khuấy trong 1h, và tiếp theo, bổ sung 20ml dung dịch NH₄Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng 20ml EtOAc, và dịch chiết được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 46mg (0,14mmol) 44.

Ví dụ 14: Tổng hợp metyl este của axit 3-(3-clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic (45).



Bổ sung 0,07ml (0,14mmol) trimetylsilyl diazometan 2M trong hexan vào 50mg (0,15mmol) 44 trong 2ml CH₂Cl₂/MeOH với tỷ lệ 1:1. Sau khi khuấy trong 1 giờ nữa, bổ sung 0,07ml (0,14mmol) trimetylsilyl diazometan 2M. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, cô, hòa tan trong 50ml EtOAc, và rửa bằng hai lần bằng 20ml H₂O và một lần bằng 20ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô để tạo ra 21mg (0,06mmol) 45.

Ví dụ 15: Tổng hợp dimetylamit của axit 3-(3-clo-4-xyano-phenyl)-6-metyl-4-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-pyrano[3,4-d]imidazol-6-carboxylic (46).



Bổ sung 58mg (0,18mmol) TBTU, 15mg (0,18mmol) dimetylamin hydroclorua và 0,03ml (0,2mmol) *i*Pr₂NEt vào 50mg (0,15mmol) 44 trong 2ml DMF. Hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ, pha loãng bằng 50ml EtOAc, và rửa hai lần bằng 20ml H₂O và một lần bằng 20ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc, cô, và tinh chế hai lần bằng TLC điều chế (100% EtOAc) để tạo ra 22mg (0,06mmol) 46.

Dữ liệu LCMS được đo bằng cách sử dụng phương pháp được nêu trong Bảng 2. Dữ liệu của các hợp chất trong Bảng 1 được nêu trong Bảng 3. Các hợp chất được tách thành chất đồng phân đối hình của chúng được nêu bằng cách nhập riêng rẽ các chất đồng phân đối hình A và chất đồng phân đối hình B.

Bảng 2: Phương pháp LC/MS

Phương pháp	Pha động A	Pha động B	Gradient	Lưu lượng (mL/phút)	Cột
A	95% nước 5% MeCN + 0,05% axit formic	MeCN + 0,05% axit formic	90% A đến 100% B trong 1,19 phút giữ ở 100% B đến 1,70 phút	0,8	BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7µm
B	95% nước 5% MeCN + 0,05% axit formic	MeCN + 0,05% axit formic	90% A to 100% B trong 4,45 phút giữ ở 100%B đến 4,58 phút	0,8	BEH 2,1x50mm C18, đường kính hạt 1,7µm

Bảng 3: Dữ liệu LC/MS

Hợp chất số	(M+H) ⁺	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)
1	394,2	A	0,98
2	279,1	A	0,76
3	267,9	A	0,64
4	311,0	A	1,1
5	326,2	A	0,61
6	302,1	B	1,3
7	295,1	A	0,87
8	295,1	A	0,83
9	277,0	A	0,74
10	286,1	A	0,67
11	282,3	A	0,67
12	301,9	A	0,76
13	281,9	A	0,7

Hợp chất số	(M+H) ⁺	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)
14	261,4	A	0,67
15 A	287,9	A	0,68
15 B	287,9	A	0,68
16 A	253,9	A	0,58
16 B	253,9	A	0,58
17	243,1	A	0,69
18	302,1	A	0,68
19	286,1	A	0,64
20	249,0	A	0,65
21	240,0	A	0,53
22	273,9	A	0,61
23	282,9	A	0,75
24	251,1	A	0,65
25	254,8	A	0,70
26	283,1	A	0,8
27	299,1	A	0,65
28	274,0	A	0,62
29 A	318,1	A	0,58
29 B	317,9	A	0,54
30 A	326,9	A	0,69
30 B	326,9	A	0,68
31 A	297,9	A	0,53
31 B	297,9	A	0,53
32	360,1	A	0,73
33 A	304,4	A	0,53
33 B	304,4	A	0,53
34 A	311,0	A	0,61
34 B	310,6	A	0,61
35 A	311,0	A	0,65
35 B	311,0	A	0,65
36	279,1	A	0,58
37	284,2	A	0,49
38 A	293,4	A	0,63
38 B	293,5	A	0,63
39 A	298,1	A	0,55
39 B	298,1	A	0,55
40 A	342,0	B	1,32
40 B	342,0	B	1,32
41	297,0	A	0,80
42 A	301,0	A	0,56
42 B	301,0	A	0,56
43	348	A	0,64

Hợp chất số	(M+H) ⁺	Phương pháp HPLC	Thời gian lưu HPLC (phút)
	(M+MeOH) ⁺		
44	332,0	A	0,66
45	346,1	A	0,75
46	359,0	A	0,70

Đánh giá hoạt tính sinh học

Điều chế ty thể thượng thận khỉ Cynomolgus

Thử nghiệm ức chế aldosteron synthaza và cortisol synthaza sử dụng ty thể tuyến thượng thận khỉ cynomolgus làm nguồn aldosteron synthaza (CYP11B2) và cortisol synthaza (CYP11B1). Ty thể được điều chế từ tuyến thượng thận khỉ cynomolgus đông lạnh theo phương pháp A được mô tả trong J.D. McGarry et al. (Biochem. J., 1983, 214, 21-28), và được tái tạo huyền phù lần cuối trong dung dịch đệm AT như được mô tả trong R. Yamaguchi et al. (Cell Death và Differentiation, 2007, 14, 616-624), được làm đông lạnh ở dạng các phần phân ước trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng. Một đơn vị hoạt tính CYP11B2 và CYP11B1 trong trong các chế phẩm này được xác định là lượng enzym tạo ra 1 pmol sản phẩm trong một giờ trong các điều kiện được mô tả.

Ức chế Aldosteron synthaza

Các hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá hoạt tính ức chế aldosteron synthaza bằng thử nghiệm sau:

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa 96 lỗ với thể tích cuối cùng là 60µl/lỗ, chứa 100 mM kali phosphat, pH=7,4, 1% (thể tích) DMSO, và ngoài ra, 2µM corticosteron và 50 đơn vị hoạt tính CYP11B2. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung NADPH vào 1mM và để cho phản ứng diễn ra trong 90 phút ở 37°C. Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 60µl MeCN chứa chất nội chuẩn dùng cho phổ khối. Tiếp theo, một trăm microlit được chuyển vào đĩa lọc thủy tinh và ly tâm với tốc độ 570 x g trong 5 phút và gom dịch lọc. Sản phẩm phản ứng aldosteron được định lượng

bằng phổ khối. Để xác định trị số thử nghiệm trống (0% hoạt tính), NADPH được bỏ qua trong một số phản ứng.

Việc ức chế phụ thuộc liều được định lượng bằng cách sử dụng hợp chất ở các nồng độ khác nhau. Hoạt tính tối đa (100%) được xác định bằng các phản ứng chứa NADPH, mà không chứa hợp chất. Hoạt tính ở mỗi nồng độ được biểu thị dưới dạng phần trăm của hoạt tính tối đa (trục y) và được lập đồ thị theo nồng độ hợp chất (trục x) và nồng độ tương ứng với 50% hoạt tính (IC_{50}) được xác định bằng cách sử dụng chương trình hiệu chỉnh đường cong XLFit bằng cách sử dụng mô hình thống kê 4 thông số.

Ức chế việc tổng hợp cortisol

Các thử nghiệm được tiến hành đối với aldosteron synthaza ngoại trừ việc sử dụng 150 đơn vị CYP11B1, 11-deoxycortisol làm chất nền và cortisol được đo ở dạng sản phẩm.

Ức chế CYP17A1

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được đánh giá hoạt tính ức chế CYP17A1 bằng thử nghiệm sau:

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa 96 lỗ với thể tích cuối cùng là 40 μ l/lỗ chứa 100mM dung dịch đệm kali phosphat, pH=7,4, 1% DMSO (thể tích), và ngoài ra 150nM progesteron và 0,025mg/ml rhCYP17A1 (được mua từ Cypex). Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung NADPH vào 1mM và để cho phản ứng diễn ra trong 15 phút ở 37°C. Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 40 μ l MeCN chứa chất nội chuẩn dùng cho phổ khối. Các đĩa được ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 5 phút và sản phẩm phản ứng 17- α -hydroxyprogesteron được định lượng bằng phổ khối. Để xác định trị số thử nghiệm trống (0% hoạt tính), NADPH được bỏ qua trong một số phản ứng.

Việc ức chế phụ thuộc liều được định lượng bằng cách sử dụng hợp chất ở các nồng độ khác nhau. Hoạt tính tối đa (100%) được xác định bằng các phản ứng chứa NADPH, mà không chứa hợp chất. Hoạt tính ở mỗi nồng độ được biểu thị dưới dạng phần trăm của hoạt tính tối đa (trục y) và được lập đồ thị theo nồng độ hợp chất (trục x)

và nồng độ tương ứng với 50% hoạt tính (IC_{50}) được xác định bằng cách sử dụng mô hình thống kê 4 thông số.

Ức chế CYP19A1

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được đánh giá hoạt tính ức chế CYP19A1 (Kragie, L. et al., 2002, Endocrine Research, 28 (3), 129-140).

Các hợp chất đại diện của sáng chế được thử nghiệm để đánh giá hoạt tính trong các thử nghiệm trên đây. Các hợp chất được ưu tiên có $IC_{50} < 1,000$ nM và các hợp chất được ưu tiên hơn có $IC_{50} < 100$ nM trong thử nghiệm ức chế aldosteron synthaza trên. Các hợp chất được ưu tiên có độ chọn lọc ít nhất gấp 100 đối với việc ức chế aldosteron synthaza hơn là ức chế cortisol synthaza (CYP11B1) và ít nhất gấp 500 so với CYP17A1 và CYP19A1. Để làm ví dụ, dữ liệu của các hợp chất đại diện từ Bảng 1 được nêu trong Bảng 4. Dữ liệu của các chất đồng phân đối hình riêng biệt được thể hiện bằng các số liệu được nhập cho chất đồng phân đối hình A và B.

Bảng 4: Dữ liệu sinh học

Hợp chất số	IC_{50} ức chế aldosteron (nM)	IC_{50} ức chế cortisol (μ M)	IC_{50} CYP17A1 (μ M)	IC_{50} CYP19A1 (μ M)
1	55	2,3		
2	91	3,4	>20	>20
3	35	8,7	>20	>20
4	8,4	1,2		
5	110	40	>20	>20
6	5,3	2,5	>20	>20
7	50	6,8		
8	35	5,3	>20	>20
9	32	2,4	>20	>20
10	43	4,2	>20	>20
11	4,9	0,59	>20	>20
12	290	24		
13	6,3	2,2	>20	>20
14	130	13		
15A	7,5	3,4		
15B	12	6,4		
16A	100	26	>20	>20
16B	160	35	>20	>20
17	390	61		
18	17	4,1	>20	>20

Hợp chất số	IC ₅₀ ức chế aldosteron (nM)	IC ₅₀ ức chế cortisol (μM)	IC ₅₀ CYP17A1 (μM)	IC ₅₀ CYP19A1 (μM)
19	46	7,1	>20	>20
20	470	65		
21	420	82		
22	25	18		
23	14	10		
24	440	20		
25	500	>30		
26	64	25		
27	220	>30		
28	75	16	>20	>20
29A	16	4,7	>20	>20
29B	48	23	>20	>20
30A	28	9,0	>20	>20
30B	31	5,2	>20	>20
31A	23	3,6	>20	>20
31B	210	24	>20	>20
32	36	6,5		
33A	89	45	>20	>20
33B	27	14	>20	>20
34A	870	>30		
34B	120	19	>20	>20
35A	70	24	15	>20
35B	620	>30		
36	540	>100		
37	210	34		
38A	120	19		
38B	390	36		
39A	11	1,4	>20	>20
39B	13	8,6	>20	>20
40A	160	>30		
40B	460	>30		
41	8,6	6,0		
42A	210	>30		
42B	76	>30	>20	>20
43	540	>30	>20	>20
44	670	>30	>20	>20
45	28	1,1		
46	89	13		

Các phương pháp ứng dụng trong điều trị bệnh

Theo sáng chế, phần mô tả bộc lộ phương pháp mới sử dụng hợp chất có công thức (I). Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này ức chế aldosteron synthaza một cách hữu hiệu. Việc ức chế aldosteron synthaza là phương pháp hấp dẫn để phòng ngừa và điều trị nhiều loại bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể làm thuyên giảm bằng cách làm giảm lượng aldosteron. Do đó, các hợp chất này là hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh như được mô tả trong phần Tình trạng kỹ thuật của sáng chế, bao gồm các tình trạng bệnh và bệnh sau:

Bệnh thận do đái tháo đường bao gồm bệnh thận tiểu đường;

Bệnh thận không do đái tháo đường bao gồm xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng thận hư và xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (FSGS);

Bệnh tim mạch bao gồm chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng hóa rắn và chứng xơ hóa năng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng hóa rắn động mạch, chứng xơ vữa động mạch và biến cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp;

Chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng dược phẩm theo sáng chế.

Do đó, hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được gây ra bởi aldosteron synthaza, bao gồm bệnh thận do đái tháo đường, xơ hóa cầu thận, viêm thận tiểu cầu, bệnh thận IGA, hội chứng thận hư, xơ hóa cầu thận khu trú từng đoạn (FSGS), chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp động mạch phổi, hội chứng Crohn, suy tim tâm thu, suy tim tâm trương, loạn chức năng tâm thất trái, chứng hóa rắn và chứng xơ hóa năng tâm thất trái, chứng bất thường đổ đầy tâm thất trái, chứng hóa rắn động mạch, chứng xơ vữa động mạch và

biên cố tim mạch kết hợp với cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp, chứng tăng sản thượng thận và cường aldosteron sơ cấp hoặc thứ cấp.

Để sử dụng trong chữa bệnh, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng ở dạng được phẩm ở dạng liều thông thường theo cách thông thường bất kỳ. Các dạng liều thông thường thường chứa chất mang được dụng thích hợp với dạng liều cụ thể được chọn. Những đường dùng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong bao hoạt dịch, truyền, dưới lưỡi, qua chân bì, miệng, cục bộ hoặc xông. Đường dùng được ưu tiên là đường miệng và trong tĩnh mạch.

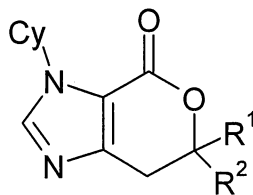
Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng độc lập hoặc kết hợp với các tá dược mà làm tăng độ bền của chất ức chế, tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng các được phẩm chứa chúng trong một số phương án nhất định, làm tăng quá trình phân tán hoặc hòa tan, làm tăng hoạt tính ức chế, tạo ra liệu pháp phụ trợ, và các lợi ích tương tự, gồm cả các hoạt chất khác. Theo một phương án, ví dụ, nhiều hợp chất của sáng chế có thể được dùng. Tốt hơn nếu các liệu pháp kết hợp như vậy dùng các liều lượng thấp hơn của các hoạt chất chữa bệnh thông thường, theo đó tránh được tính độc có thể có và các tác dụng phụ xuất hiện khi các tác nhân này được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn. Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp một cách vật lý với các tác nhân chữa bệnh thông thường hoặc các tá dược khác thành một được phẩm. Tốt hơn nếu các hợp chất này sau đó có thể được dùng cùng nhau ở dạng liều đơn. Theo một số phương án, các được phẩm chứa các tổ hợp hợp chất như vậy chứa ít nhất khoảng 5%, nhưng ưu tiên hơn là ít nhất khoảng 20%, hợp chất có công thức (I) (trọng lượng/trọng lượng) hoặc tổ hợp của chúng. Phần trăm tối ưu (trọng lượng/trọng lượng) của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rõ những thay đổi như vậy. Theo cách khác, các hợp chất của sáng chế và các tác nhân chữa bệnh thông thường hoặc các tá dược khác có thể được dùng riêng rẽ (kế tiếp hoặc song song). Việc định liều riêng rẽ cho phép áp dụng chế độ liều lượng linh hoạt hơn.

Như được đề cập trên đây, các dạng liều lượng của các hợp chất của sáng chế có thể gồm các chất mang được dụng và các tá dược đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phù hợp với dạng liều lượng này. Các chất mang và tá dược như vậy gồm, ví dụ, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein

huyết thanh, các chất đệm, nước, muối hoặc các chất điện giải và các chất trên cơ sở xenluloza. Các dạng liều được ưu tiên gồm viên nén, viên nang, viên nén dài, lỏng, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, viên hình thoi, xi rô, bột hoàn nguyên được, hạt, thuốc đạn và miếng dán da. Các phương pháp bào chế các dạng liều lượng như vậy là đã biết (xin xem, ví dụ, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms và Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Những yêu cầu và mức liều lượng đối với các hợp chất của sáng chế có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ các kỹ thuật và phương pháp sẵn có phù hợp với bệnh nhân cụ thể. Theo một số phương án, mức liều nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg/liều đối với bệnh nhân 70 kg. Mặc dù một liều một ngày có thể là đủ, cũng có thể dùng đến 5 liều một ngày. Đối với các liều dùng đường miệng, có thể cần dùng đến 2000 mg/ngày. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy, có thể cần dùng liều cao hơn hoặc thấp hơn tùy thuộc vào các yếu tố cụ thể. Ví dụ, chế độ điều trị và liều cụ thể sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, mức nghiêm trọng và diễn biến của rối loạn ở bệnh nhân hoặc khuynh hướng phát triển, và đánh giá của bác sỹ điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

Cy là hệ nhân đơn hoặc hai vòng được chọn từ C₃₋₁₀xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl,

trong đó mỗi trong số nhóm C₃₋₁₀xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl này tùy ý và độc lập được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế được chọn từ halogen, -C₁₋₃-alkyl, -OC₁₋₃-alkyl, -CF₃, xyano, oxo, -N(C₁₋₃-alkyl)₂, -NH(C₁₋₃-alkyl), -NHCOC₁₋₃-alkyl, -C(O)C₁₋₃-alkyl, -C(O)OC₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, hoặc heteroaryl; và

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, -CH₂NHC(O)OC₁₋₄alkyl, -CH₂OC(O)C₁₋₄alkyl, -C(O)OC₁₋₄-alkyl, -C(O)H, -COOH, -C(O)NHC₁₋₄-alkyl và C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂; hoặc

R¹ và R² được lấy cùng nhau để tạo thành C₃₋₆xycloalkyl hoặc C₃₋₆-heteroxyclyl;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó:

Cy là nhóm phenyl, xyclohexyl, indanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl hoặc tetrahydro-quinoliny, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế độc lập được chọn từ -Cl, -F, C₁₋₃alkyl, oxo và CN; và

R¹ và R² độc lập được chọn từ H, C₁₋₃alkyl, hydroxyC₁₋₃alkyl, -CH₂NHC(O)OC₁₋₄alkyl, -C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂ và -CH₂OC(O)C₁₋₄alkyl.

3. Hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

Cy là phenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm phần tử thay thế độc lập được chọn từ $-Cl$, $-F$, $C_{1-3}alkyl$ và CN .

4. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3 trong đó:

Cy là phenyl được thế bằng CN và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm bổ sung độc lập được chọn từ $-Cl$, $-F$ và $C_{1-3}alkyl$;

R^1 là $-CH_3$; và

R^2 là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$.

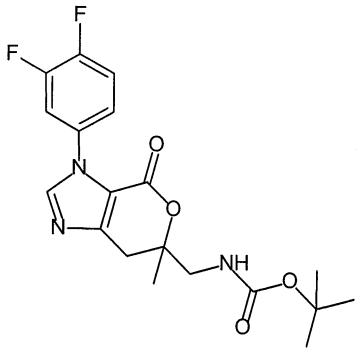
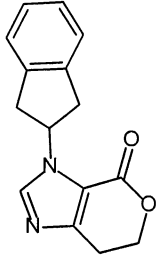
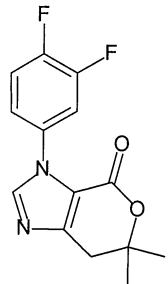
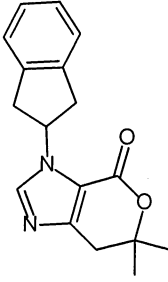
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

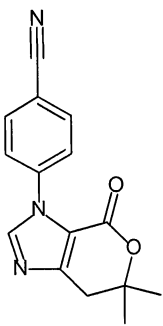
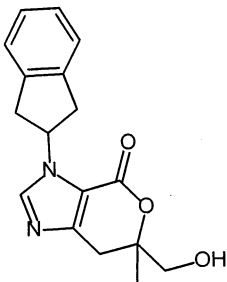
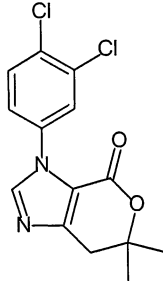
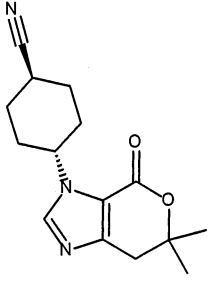
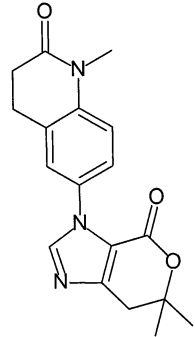
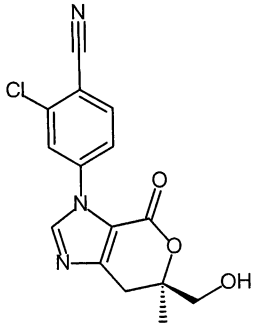
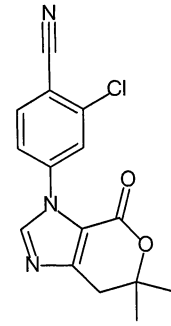
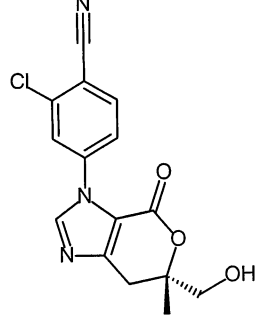
R^2 là $-CH_2OH$.

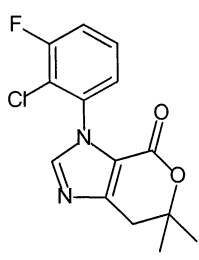
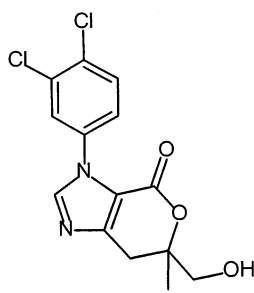
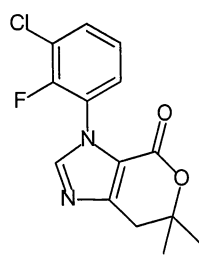
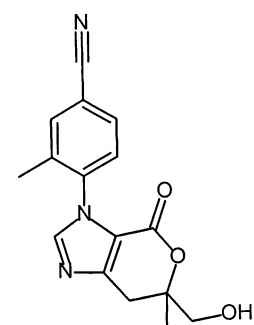
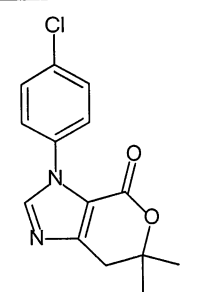
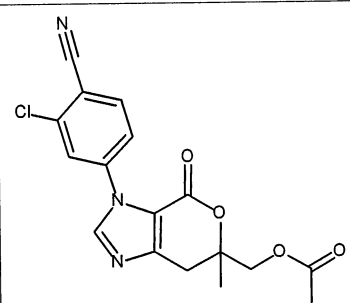
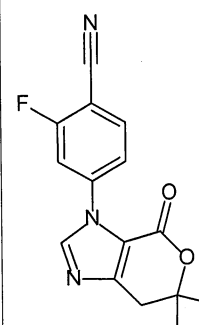
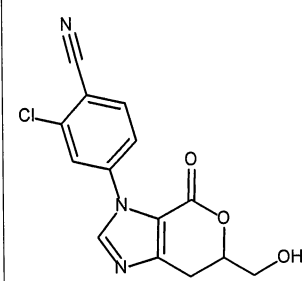
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

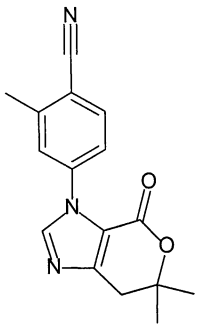
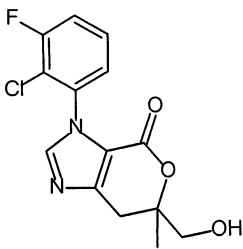
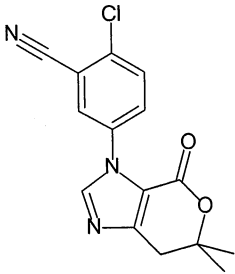
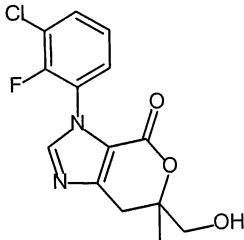
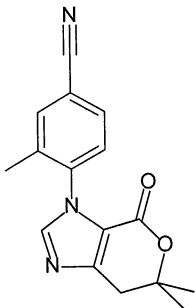
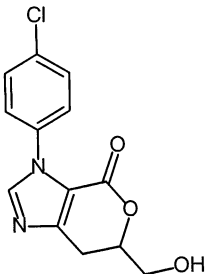
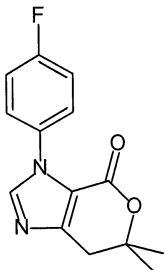
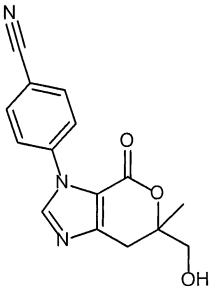
R^2 là $-CH_3$.

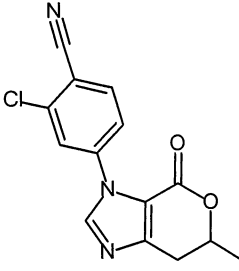
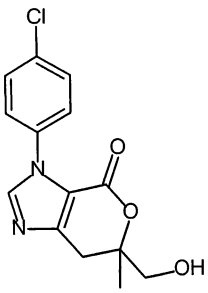
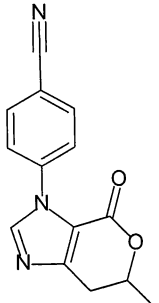
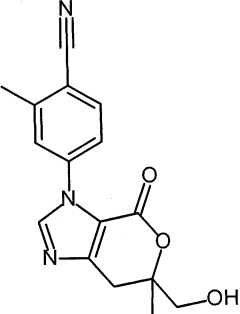
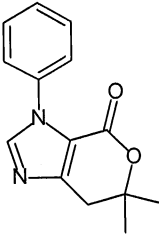
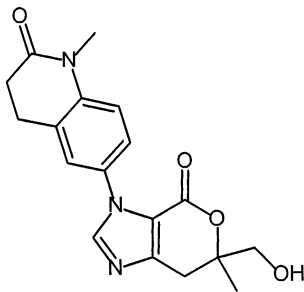
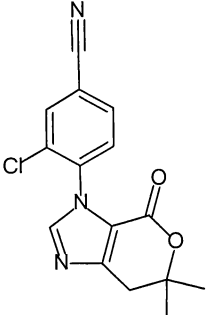
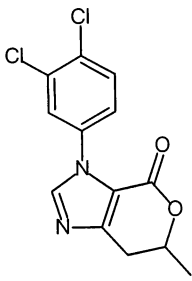
7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

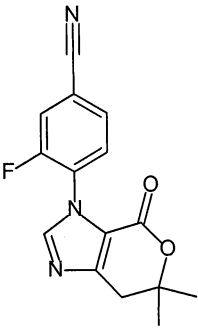
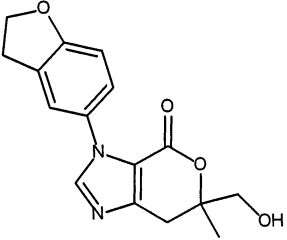
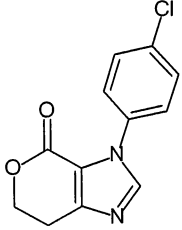
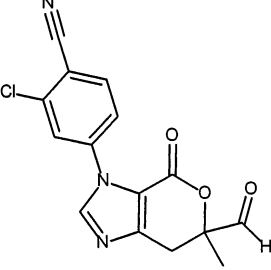
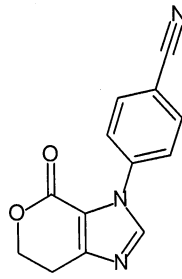
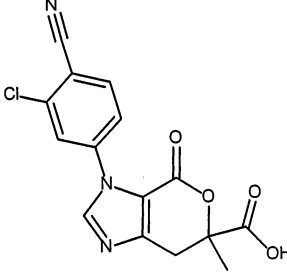
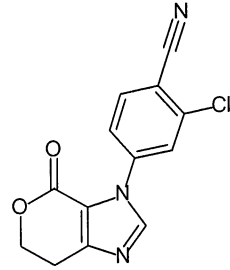
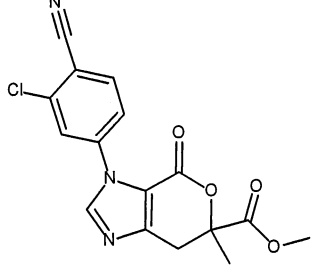
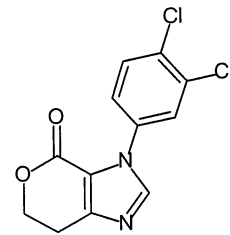
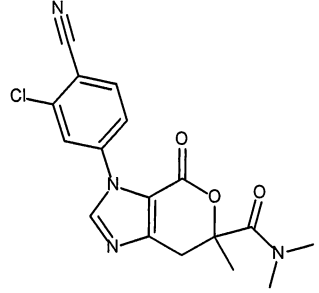
1		25	
2		26	

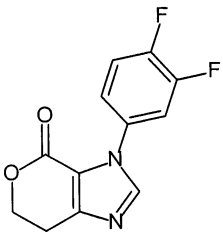
3		27	
4		28	
5		29 A	
6		29 B	

7		30	
8		31	
9		32	
10		33	

11		34	
12		35	
13		36	
14		37	

15		38	
16		39	
17		40	
18		41	

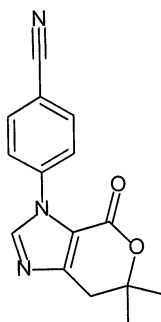
19		42	
20		43	
21		44	
22		45	
23		46	

24			
----	---	--	--

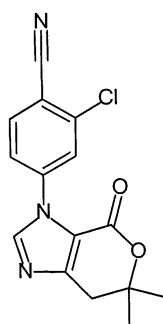
và muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 7 được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất số 1-11, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 28, 29A, 29B, 30-33, 35, 39, 41, 42, 45 và 46.

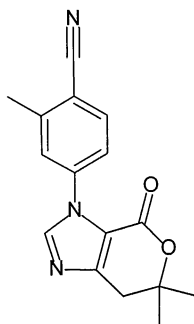
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



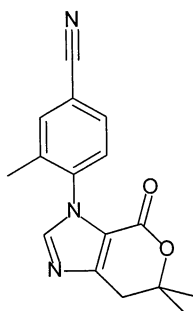
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



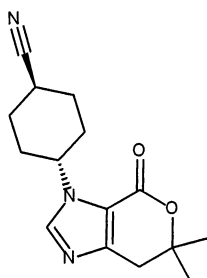
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



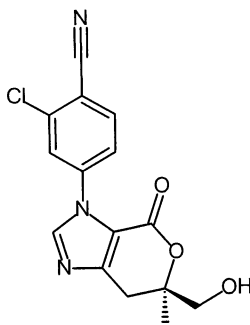
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



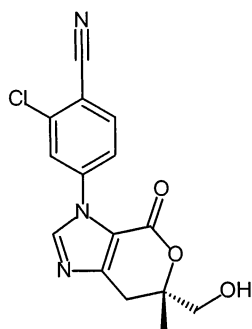
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



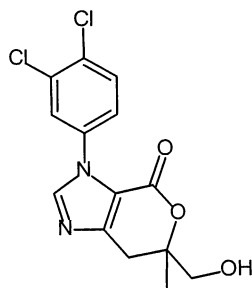
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



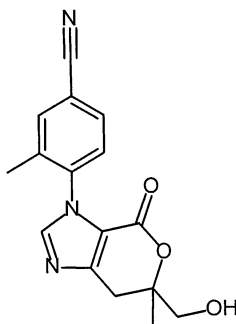
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



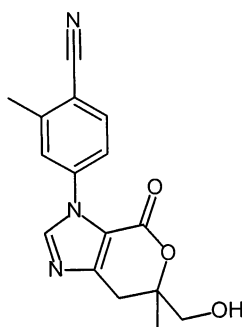
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



19. Muối được dùng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.
20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang hoặc tá dược được dùng.