(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) **1-0026851**

(51)[7] **C07D 207/16**; C07D 487/04; A61K 31/496; A61K 31/501; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61P 1/04; A61P 1/16; A61P 13/12; A61P 17/00; A61P 17/06; A61P 19/02; A61P 19/04; A61P 19/06; A61P 25/00; A61P 27/02; A61P 29/00; A61P 31/04; A61P 31/18; A61P 35/00; A61P 37/02; A61P 37/06; A61P 43/00; A61P 7/00; A61P 9/00; A61P 9/10; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/06; C07D 403/14; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 417/14; A61K 31/454; A61K 31/4545

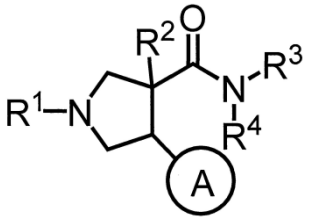
(13) **B**

(21) 1-2016-05056
(22) 28/05/2015
(86) PCT/JP2015/065469 28/05/2015
(87) WO 2015/182723 A1 03/12/2015
(30) 2014-111378 29/05/2014 JP
(45) 25/12/2020 393
(43) 25/05/2017 350A

(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, Japan
(72) YAMAMOTO, Yasuo (JP); SATO, Atsushi (JP); MOROKUMA, Kenji (JP); SHITAMA, Hiroaki (JP); ADACHI, Takashi (JP); MIYASHIRO, Masahiko (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYROLIDIN LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ MELANOCORTIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolidin có hoạt tính chủ vận thụ thể melanocortin hoặc muối dược dụng của nó, và đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrolidin có công thức [I], trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc tương tự; R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế hoặc tương tự; R^2 là nguyên tử halogen hoặc tương tự; và R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl tùy ý được thế hoặc tương tự, và R^4 là nguyên tử hydro hoặc tương tự; hoặc R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng béo chứa nitơ tùy ý được thế mà từng phần có thể chứa liên kết đôi; hoặc muối dược dụng của nó.



[I]

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolidin mới có hoạt tính chủ vận (hoạt tính chủ vận) thụ thể melanocortin (MCR) và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hormon kích thích tế bào hắc tố α (α-MSH) là hormon bắt nguồn từ tiền opiomelanocortin (POMC) (tài liệu phi sáng chế 1), và được gọi là peptit melanocortin, cùng với β-MSH, γ-MSH, và hormon adrenocorticotropic (ACTH). α-MSH được biết là thể hiện hoạt động ức chế việc sản xuất các chất trung gian có gắn với chứng viêm và xơ hóa liên quan đến sự xuất hiện của các tình trạng bệnh lý khác nhau, và cho thấy hiệu quả trong các mẫu bệnh tự miễn như viêm đại tràng, viêm màng giữa và đáy mắt, và bệnh viêm khớp (tài liệu phi sáng chế 2). Các α-MSH tương tự cũng được phát triển để sử dụng trong điều trị bệnh rối loạn di truyền protoporphyria, suy thận cấp, hoặc đau sau phẫu thuật.

Các thụ thể melanocortin (MCRs), mà là các thụ thể α-MSH, là các thụ thể bảy vực xuyên màng bắt cặp với protein G (GPCRs), và tăng vòng AMP trong tế bào (cAMP) thông qua sự hoạt hóa của chúng (tài liệu phi sáng chế 3). Có năm tiểu loại MCRs, tức là từ MC1R đến MC5R.

MC1R là thụ thể mà chủ yếu được kích hoạt bằng α-MSH, và được biểu hiện trong các tế bào hắc tố, các tế bào miễn dịch và viêm, các nguyên bào sợi, tế bào sừng, tế bào nội mô, tế bào thần kinh đệm, và tương tự. Do đó, việc kích hoạt MC1R được biết là tăng mức độ cAMP trong các tế bào mà trong đó MC1R được biểu hiện, dẫn đến các hiệu ứng như sự cân bằng nội mô trong da đối với sự hình thành hắc tố và kích thích bên ngoài (tài liệu phi sáng chế 4), hoạt tính chống viêm, và hoạt động ức chế chứng xơ hóa mô (tài liệu phi sáng chế 5). MC2R là thụ thể mà đáp ứng thấp đối với α-MSH, và chủ yếu được kích hoạt bằng ACTH. MC2R được biểu hiện chủ yếu ở thượng thận. Việc kích hoạt MC2R được biết là có tác dụng sản sinh steroit. MC3R là thụ thể mà chủ yếu được kích hoạt bằng γ-MSH và ACTH, và được biểu hiện trong các dây thần kinh trung ương, các đại thực bào, và tương tự. Việc kích hoạt MC3R

được biết là sản sinh các hiệu ứng như điều tiết chức năng tự động và hoạt tính chống viêm. MC4R là thụ thể mà chủ yếu được kích hoạt bằng α-MSH và ACTH, và được biểu hiện các dây thần kinh trung ương và tương tự. Do đó, việc kích hoạt MC4R được biết là sản sinh các hiệu ứng như ngăn chặn việc hấp thụ thức ăn và cải thiện chức năng cương cứng. MC5R là thụ thể mà chủ yếu được kích hoạt bằng α-MSH, và được biểu hiện ở các tuyến ngoại tiết, các tế bào lympho, và tương tự. Việc kích hoạt MC5R được biết là sản sinh các hiệu ứng như điều tiết các dịch ngoại tiết và điều hòa chức năng miễn dịch. Bởi vậy, việc kích hoạt các thụ thể melanocortin (MCRs) này dựn kiến sẽ mang lại các hiệu ứng như điều tiết miễn dịch, chống viêm, và ngăn chặn sự xơ hóa ở mô, thông qua việc hình thành cAMP.

Các tài liệu sáng chế 1 và 2, ví dụ, được biết là các tài liệu mà bộc lộ các hợp chất pyrolidin chứa nhóm carbamoyl trong vị trí 3 của pyrolidin. Tuy nhiên, các hợp chất được công bố trong tài liệu sáng chế 1, là các hợp chất mà liên kết với HDM2 để thể hiện hoạt tính chống ung thư, mà cũng có nhóm alkyl, aryl, hoặc nhóm heteroaryl làm nhóm thế ở vị trí 2 của pyrolidin. Do đó, tài liệu sáng chế 1 không bộc lộ các hợp chất pyrolidin chứa các phần tử thế ở các vị trí 1, 3, và 4, như các hợp chất của sáng chế.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 là các hợp chất chỉ được thế bằng nhóm carbamoyl ở vị trí 3 của pyrolidin. Do đó, tài liệu sáng chế 2 không bộc lộ các hợp chất pyrolidin được thế hai lần ở vị trí 3,3 chứa hai phần tử thế ở vị trí 3 của pyrolidin, như hợp chất của sáng chế.

Tài liệu trích dẫn:

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO 2010/028862

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008/007930

Tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế 1: Annals of the New York Academy of Science, 1999; 885: p. 1-21

Tài liệu phi sáng chế 2: Pharmacological Review, 2004; 56: p. 1-29

Tài liệu phi sáng chế 3: Endocrinology, 1996; 137: p. 1627-1633

Tài liệu phi sáng chế 4: Physiological Reviews, 2000; 80: p. 979-1020

Tài liệu phi sáng chế 5: Neuroimmunomodulation, 1994; 1: p. 28-32

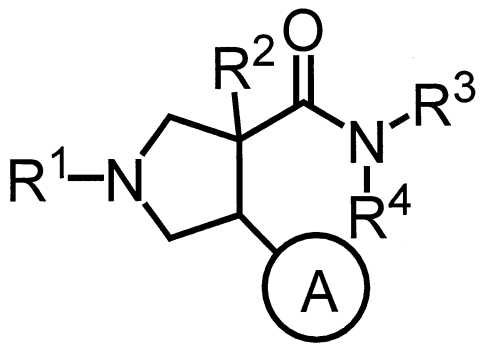
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrolidin mới có hoạt tính chủ vận thụ thể melanocortin (MCR) (hoạt tính chủ vận), cụ thể, hoạt tính chủ vận thụ thể melanocortin 1 (MC1R) (hoạt tính chủ vận), hoặc muối dược dụng của nó. Bởi vậy hợp chất của sáng chế hữu ích để phòng hoặc điều trị các bệnh hoặc các triệu chứng khác nhau mà có liên quan đến sự hoạt hóa MCRs, cụ thể là, MC1R.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất dẫn xuất pyrolidin có công thức [I]:



[I]

trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy tùy ý được thế;

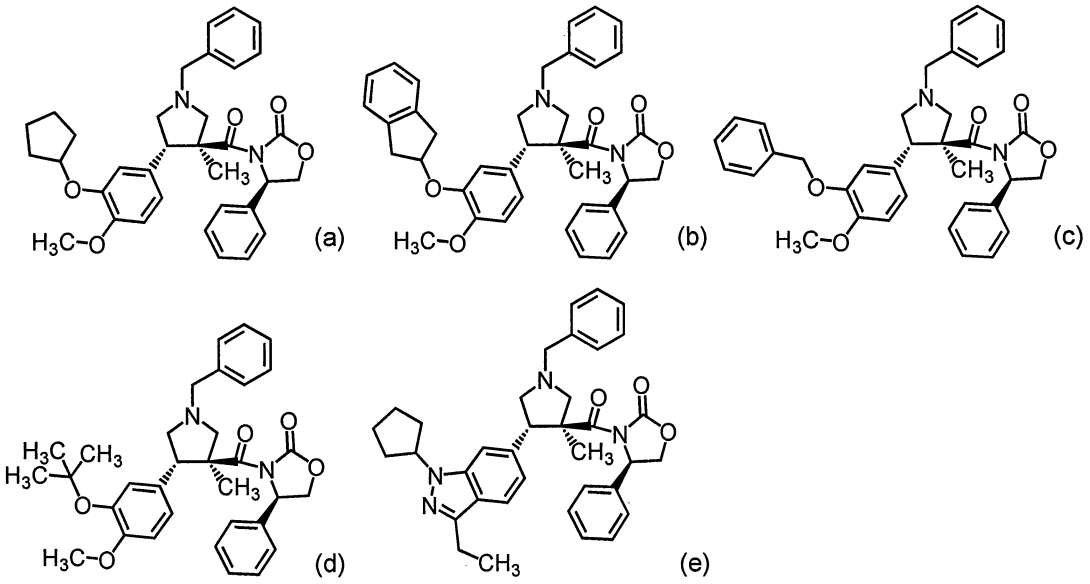
R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl tùy ý được thế, hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng béo chứa nitơ tùy ý được thế mà từng phần có thể chứa liên kết đôi;

hoặc muối dược dụng của nó, miễn là các hợp chất có các công thức (a), (b), (c), (d), và (e) được loại trừ:

[Công thức 2]



Sáng chế còn mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị các bệnh và/hoặc các triệu chứng khác nhau mà có liên quan đến sự hoạt hóa MCRs (cụ thể, MC1R), mà bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất [I] được mô tả trên đây hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng như sử dụng hợp chất [I] để sản xuất dược phẩm này. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất [I] hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh hoặc các triệu chứng khác nhau mà có liên quan đến MCRs (cụ thể, MC1R), hoặc dược phẩm chứa nó làm thành phần hoạt tính. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất [I] được mô tả trên đây hoặc muối dược dụng của nó.

Hiệu quả thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận thụ thể melanocortin (MCR)(hoạt tính chủ vận), cụ thể, hoạt tính chủ vận của MC1R (hoạt tính chủ vận). Bởi vậy, hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh hoặc các triệu chứng khác nhau mà có liên quan đến sự hoạt hóa MCRs, cụ thể, MC1R.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa về các nhóm như được sử dụng ở đây có thể được kết hợp nếu muốn, trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Cụ thể, nhóm alkyl chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, 2-metyl-n-butyl, i-amyl (3-metyl-n-butyl), và 2-metyl-n-pentyl. Cụ thể, metyl, etyl, i-propyl, hoặc t-butyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ “alkenyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ hai đến sáu nguyên tử cacbon (C_{2-6}) chứa ít nhất một liên kết đôi. Cụ thể, thuật ngữ “alkenyl" có thể là các nhóm alkenyl chứa từ hai đến bốn nguyên tử cacbon (C_{2-4}). Các ví dụ cụ thể bao gồm vinyl, propenyl, và butenyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl" đề cập đến nhóm đơn vòng hydrocacbon no chứa từ ba đến bảy nguyên tử cacbon (C_{3-7}) và adamantyl, và các ví dụ cụ thể bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và adamantyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl" đề cập đến nhóm vòng chứa từ ba đến bảy nguyên tử cacbon (C_{3-7}) chứa ít nhất một liên kết đôi. Các ví dụ cụ thể bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Thuật ngữ “alkoxy" đề cập đến nhóm hóa trị một mà trong đó alkyl được mô tả trên đây được gắn với nguyên tử oxy, ví dụ, mạch alky–O– thẳng hoặc phân nhánh chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Alkyl–O– chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, t-butoxy, 2-metyl-n-propoxy, và 3-metyl-n-butoxy.

Thuật ngữ “alkanoyl" đề cập đến nhóm mà trong đó cacbonyl (C=O) được gắn với alkyl được mô tả trên đây, ví dụ, mạch alkyl–C(=O)– thẳng hoặc phân nhánh chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Alkyl–C(=O)– chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể bao gồm axetyl, propionyl, và butyryl.

Thuật ngữ “alkylen" đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6}), với nhóm alkylen chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể bao gồm metylen, etylen, trimetylen (propylen), và tetrametylen (n-butylen).

Thuật ngữ “alkylenoxy" đề cập đến nhóm hóa trị hai mà trong đó nguyên tử oxy được gắn với alkylen được mô tả trên đây. Thuật ngữ “alkylenoxy" có thể cụ thể là alkylen–O– chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_{1-6}), và tốt hơn là alkylen–O– chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon (C_{1-4}). Nhóm alkylenoxy có thể được gắn ở dạng phần tử thế vào hai nguyên tử khác nhau (chẳng hạn, các nguyên tử cacbon), hoặc có thể được gắn ở dạng phần tử thế vào cùng nguyên tử đó (chẳng hạn, nguyên tử cacbon) để tạo thành vòng xoắn.

Các ví dụ về halogen hoặc halo bao gồm các nguyên tử flo, clo, brom, và iot. Cụ thể, halogen hoặc halo có thể là nguyên tử flo hoặc clo.

Thuật ngữ “haloalkyl" đề cập đến alkyl được thế bằng từ một đến ba nguyên tử halogen, và các ví dụ cụ thể bao gồm diflometyl, triflometyl, 1-flometyl, và 2-floetyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy" đề cập đến alkyl–O– được thế bằng từ một đến ba nguyên tử halogen, và ví dụ cụ thể có thể là triflometoxy.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl" đề cập đến alkyl được thế bằng một nhóm hydroxy, và các ví dụ cụ thể bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, 2-hydroxy-1,1-dimetyletyl, và 4-hydroxy-4-metyl-n-pentyl.

Thuật ngữ “xyanoalkyl" đề cập đến alkyl được thế bằng một nhóm xyano, và ví dụ cụ thể có thể là xyanometyl.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl" đề cập đến alkyl được thế bằng một nhóm alkoxy, và các ví dụ cụ thể bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl, 2-metoxy-1,1-dimetyletyl, và 4-metoxy-4-metyl-n-pentyl.

Thuật ngữ “aryl" có thể là, ví dụ, nhóm vòng hydrocacbon thơm có từ 6 đến 10 cạnh. Aryl đơn vòng hoặc hai vòng là tốt hơn, và các ví dụ cụ thể bao gồm phenyl và naphtyl, với phenyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Thuật ngữ “aryl mà có thể được hydro hóa từng phần" gồm cả aryl được mô tả trên đây và aryl được mô tả trên đây mà được hydro hóa từng phần, và bao gồm, ví dụ, nhóm vòng được tạo thành bởi sự hóa đặc của nhóm phenyl và nhóm xycloalkyl, và nhóm vòng được tạo thành bởi sự hóa đặc của nhóm phenyl và nhóm xycloalkenyl. Các ví dụ cụ thể bao gồm phenyl, naphtyl, dihydrophenyl, indanyl, dihydronaphtyl, và tetrahydronaphtyl.

Thuật ngữ “heteroaryl" đề cập đến nhóm đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Ví dụ được ưu tiên có thể là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Một ví dụ được ưu tiên khác là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ cụ thể bao gồm pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, và benzoimidazolyl.

Thuật ngữ “dị vòng béo" đề cập đến nhóm vòng no có từ 4 đến 8 cạnh chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Dị vòng béo còn có thể là nhóm mà trong đó hai nguyên tử cacbon tạo thành vòng được liên kết cầu bằng nhóm alkylen để tạo thành nhóm hai vòng hoặc ba vòng, và có thể chứa liên kết đôi trong vòng. Tốt hơn là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Một ví dụ được ưu tiên khác là dị vòng đơn vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ cụ thể bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, homopiperazinyl, homomorpholinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl. Azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và tương tự là được ưu tiên. Ngoài ra, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, và tương tự là tốt hơn, và pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl là được đặc biệt ưu tiên. Tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, và tương tự là cũng được ưu tiên.

Thuật ngữ “dị vòng béo cacbonyl" đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm cacbonyl được gắn vào dị vòng béo được mô tả trên đây. Tốt hơn là dị vòng đơn vòng

béo–C(=O)– có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Tốt hơn nữa là dị vòng đơn vòng béo cacbonyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Đặc biệt tốt hơn là dị vòng đơn vòng béo cacbonyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, mà trong đó nhóm cacbonyl được gắn với nguyên tử nitơ trong vòng.

Thuật ngữ "dị vòng béo sulfonyl" đề cập đến nhóm mà trong đó nhóm sulfonyl được gắn với các dị vòng béo được mô tả trên đây, và có thể là, ví dụ, dị vòng đơn vòng béo–(SO_2)– có từ 4 đến 7 cạnh chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Cụ thể, dị vòng đơn vòng béo–(SO_2)– có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ là được ưu tiên. Cụ thể, dị vòng đơn vòng béo–(SO_2)– có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, mà trong đó nhóm sulfonyl được gắn với nguyên tử nitơ, là được ưu tiên.

Mỗi trong số các ký hiệu được dùng trong hợp chất [I] của sáng chế được mô tả dưới đây.

Gốc aryl của "nhóm aryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng vòng A có thể là aryl đơn vòng hay 2 vòng có từ 6 đến 10 cạnh, ví dụ, và có thể cụ thể là phenyl, naphtyl, hoặc tương tự. Nhóm phenyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Gốc heteroaryl của "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng vòng A tốt hơn là đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm pyrolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl. Nhóm pyridinyl là được đặc biệt ưu tiên.

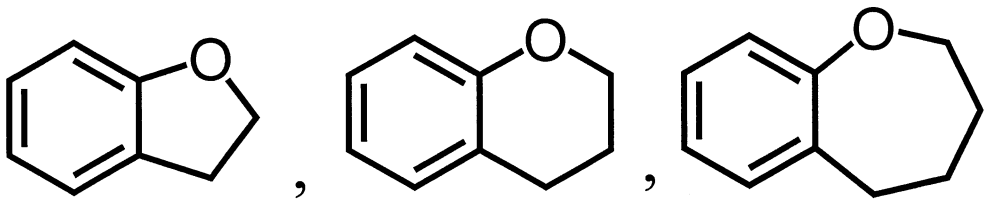
Các phần tử thế trên mỗi "nhóm aryl tùy ý được thế" và "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng vòng A có thể là từ một đến ba nhóm mà mỗi trong số chúng độc lập được chọn, và các ví dụ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm

haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy. Các ví dụ cụ thể bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm i-propyl, nhóm triflometyl, nhóm xyclopropyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm triflometoxy, và nhóm etylenoxy.

Các ví dụ về vòng A bao gồm nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy; và nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy. Tốt hơn là nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy; và nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy. Tốt hơn nữa là nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy; và đặc biệt tốt hơn là nhóm aryl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy.

Ở đây, đối với thuật ngữ “các nhóm aryl tùy ý được thế bằng nhóm alkylenoxy", "phenyl được thế bằng nhóm alkylenoxy" bao gồm, ví dụ, các cấu trúc có các công thức sau đây:

[Công thức 3]



Các ví dụ về vòng A cũng bao gồm nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy; và nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy. Cụ thể hơn, các ví dụ về vòng A bao gồm nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm

bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm i-propyl, nhóm triflometyl, nhóm xyclopropyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, và nhóm triflometoxy; nhóm dihydrobenzofuranyl; nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo; và nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy. Tốt hơn là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm i-propyl, nhóm triflometyl, nhóm xyclopropyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, và nhóm triflometoxy; và tốt hơn nữa là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy.

Alkyl trong "nhóm alkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là, cụ thể, t-butyl.

Xycloalkyl trong "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là, cụ thể, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Dị vòng béo trong "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là nhóm dị vòng đơn vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl là được ưu tiên.

Aryl mà có thể được hydro hóa từng phần trong "nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần" được thể hiện bằng R^1 có thể là, ví dụ, phenyl, naphtyl, hoặc indanyl. Indanyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Heteroaryl trong "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa nitơ chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể bao gồm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, và triazinyl. Đặc biệt tốt hơn là pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, và tương tự.

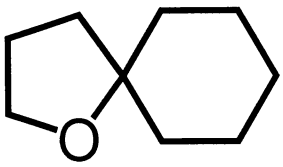
Các phần tử thế trên mỗi "nhóm alkyl tùy ý được thế", "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế", "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế", "nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể

được hydro hóa từng phần", "nhóm heteroaryl tùy ý được thế", và "nhóm carbamoyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là từ một đến ba nhóm, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm, mà là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylenoxy.

Cụ thể hơn, các ví dụ về (các) phần tử thế bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm dị vòng béo sulfonyl (trong đó dị vòng béo là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylenoxy.

Ở đây, thuật ngữ “nhóm xycloalkylđược thế bằng nhóm alkylenoxy" bao gồm nhóm mà trong đó nhóm alkylenoxy được gắn với nguyên tử cacbon chung bất kỳ trong nhóm xycloalkyl (có tên là vòng xoắn). Ví dụ, nhóm xyclohexyl được thế bằng nhóm trimetylenoxy (propylenoxy) bao gồm nhóm có công thức dưới đây:

[Công thức 4]



(Các) phần tử thế trên "nhóm alkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là từ một đến ba nhóm, và tốt hơn là một hoặc hai nhóm, mà là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về (các) phần tử thế này bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl.

Cụ thể hơn, (các) phần tử thế có thể là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm dị vòng béo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử oxy, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; (trong đó dị vòng béo là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm dị vòng béo sulfonyl (trong đó dị vòng béo là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl.

Cụ thể hơn, các ví dụ về (các) phần tử thế bao gồm nguyên tử flo; nhóm hydroxy; nhóm xyclopropyl; nhóm xyclobutyl; nhóm metoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử flo, nhóm metyl, nhóm triflometyl, và nhóm metoxymetyl; nhóm piperidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nguyên tử flo; nhóm morpholinylcacbonyl; nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm dimetylcarbamoyl.

Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm alkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 bao gồm các nhóm metyl, etyl, i-propyl, i-amyl (3-metyl-n-butyl), 3-metyl-n-butyl, 1-flometyl-2-floetyl, t-butyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, 2-hydroxyetyl, 1,1-dimetyl-2-N,N-dimetylcarbamoyl-etyl, 4-hydroxy-4-metyl-n-pentyl, 1,1-dimetyl-2-metoxyetyl, 4-metoxy-4-metyl-n-pentyl, N,N-dimetylaminocacbonylmetyl, 2-N,N-dimetylaminocacbonyletyl, 1,1-dimetyl-2-N,N-dimetylaminocacbonyl-etyl, 3-N,N-dimetylaminocacbonyl-n-propyl, tetrahydropyranylmetyl, piperazinylcacbonylmetyl, pyrolidinylcacbonyl, 2-metyl-pyrolidinylcacbonylmetyl, 2-triflometyl-pyrolidinylcacbonylmetyl, 2-metoxymetyl-pyrolidinylcacbonyl, 3-flo-pyrolidinylcacbonylmetyl, morpholinylcacbonylmetyl, 4,4-diflo-piperidinylcacbonylmetyl, và 3-pyrolidinylsulfonylpropyl. Nhóm t-butyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Các phần tử thế trên "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là từ một đến ba nhóm, mà là giống nhau hoặc khác nhau, và các ví dụ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy. Ở đây, nhóm alkylenoxy có thể là phần tử thế trên cacbon chung trong xycloalkyl.

Cụ thể hơn, (các) phần tử thế có thể là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ , ví dụ, nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy. Cụ thể hơn, các phần tử thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ , ví dụ, nhóm chứa nguyên tử flo, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm metyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm isopropoxy, nhóm metoxymetyl, và nhóm trimetylenoxy (nhóm propylenoxy). Cụ thể, các nhóm metoxy, etoxy, và xyano là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ , ví dụ, nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy.

Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên

tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy; và nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy.

Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm nhóm xyclopropyl; nhóm xyclobutyl; nhóm xyclopentyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm metyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm i-propoxy, và nhóm metoxymetyl; nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử flo, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm metyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm i-propoxy, và nhóm trimetylenoxy (nhóm propylenoxy); và nhóm xycloheptyl.

Cụ thể, nhóm xyclopentyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm chứa metoxy, etoxy, và các nhóm xyano; nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm chứa metoxy, etoxy, và các nhóm xyano; và tương tự là được ưu tiên.

Các ví dụ về các phần tử thế trên "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 bao gồm các nhóm alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl. Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm các nhóm metyl, hydroxymetyl, 2-flo-1-flometyl-etyl, axetyl, etylcacbonyl, và etylsulfonyl.

Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl, hydroxy, hoặc hydroxyalkyl; nhóm tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkyl, hoặc hydroxyalkyl; và nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm haloalkyl, alkanoyl và alkylsulfonyl.

Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl; nhóm tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng nhóm metyl hoặc hydroxymetyl; và nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm 1-flometyl-2-floetyl, axetyl, etylcacbonyl, và etylsulfonyl; với nhóm tetrahydropyranyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần" được thể hiện bằng R^1 tốt hơn là nhóm indanyl (cụ thể, nhóm 1-indanyl, nhóm 2-indanyl, hoặc tương tự).

(Các) phần tử thế trên "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là từ một đến ba nhóm, mà là giống nhau hoặc khác nhau, và các ví dụ bao gồm các nhóm xyano, alkyl, alkoxy, và carbamoyl. Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm các nhóm xyano, metyl, metoxy, và carbamoyl. Nhóm metyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 bao gồm nhóm pyridazinyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm chứa xyano, alkyl, alkoxy, và các nhóm carbamoyl; nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm xyano, alkyl, và alkoxy; và nhóm pyrimidinyl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl.

Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm nhóm pyridazinyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm xyano, metyl, metoxy, và carbamoyl; nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm xyano, metyl, và metoxy; và nhóm pyrimidinyl tùy ý được thế bằng nhóm metyl. Cụ thể, nhóm pyrimidinyl tùy ý được thế bằng nhóm metyl và nhóm pyridinyl được thế bằng nhóm metyl là được ưu tiên.

Phần tử thế trên "nhóm carbamoyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 có thể là, ví dụ, nhóm alkyl. Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm các nhóm metyl, etyl, và i-propyl, với nhóm metyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm carbamoyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^1 bao gồm các nhóm carbamoyl, monometylcarbamoyl, và dimetylcarbamoyl, với các nhóm carbamoyl và monometylcarbamoyl là được ưu tiên.

R^1 tốt hơn là nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo, hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế. Cụ thể hơn, R^1 tốt hơn là nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm xyano hoặc alkoxy; nhóm dị vòng đơn vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ). Cụ thể, R^1 tốt hơn là nhóm t-butyl; nhóm

xyclopentyl; nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy, etoxy, hoặc xyano; nhóm tetrahydropyranyl; hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm metyl.

R^1 tốt hơn là nhóm xycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhóm dị vòng béo tùy ý được thế. Cụ thể hơn, R^1 tốt hơn là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm xyano hoặc alkoxy; hoặc nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm alkyl, haloalkyl, hoặc hydroxyalkyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, và piperidinyl). Cụ thể, R^1 tốt hơn là nhóm xyclopentyl; nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm metoxy, etoxy, hoặc xyano; nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng nhóm haloalkyl; hoặc nhóm tetrahydropyranyl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl hoặc hydroxyalkyl.

R^1 đặc biệt tốt hơn là nhóm xycloalkyl tùy ý được thế. Cụ thể hơn, R^1 tốt hơn là nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm xyano hoặc alkoxy. Cụ thể, R^1 tốt hơn là nhóm xyclopentyl; hoặc nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm metoxy, etoxy, và xyano.

Alkyl trong "nhóm alkyl" được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C_{1-3} alkyl, và cụ thể, alkyl này tốt hơn là metyl, etyl, i-propyl, hoặc tương tự.

Alkoxy trong "nhóm alkoxy tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là C_{1-4} alkoxy, và cụ thể là metoxy, etoxy, i-propoxy, n-butoxy, hoặc tương tự.

Các ví dụ về (các) phần tử thế trên "nhóm alkoxy tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, và nhóm alkoxy. Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm hydroxy, và nhóm metoxy.

Các ví dụ về thuật ngữ "nhóm alkoxy tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^2 bao gồm metoxy, etoxy, triflometoxy, và diflometoxy các nhóm, với nhóm metoxy là được ưu tiên.

Các ví dụ thích hợp về R^2 bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, và nhóm alkoxy, với nguyên tử halogen và nhóm alkoxy là được ưu tiên. Cụ thể, nguyên tử flo hoặc nhóm metoxy là được ưu tiên.

Alkyl trong "nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl tùy ý được thế, hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^3 tốt hơn là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Gốc aryl có thể là aryl đơn vòng hay 2 vòng, và có thể cụ thể là phenyl, naphtyl, hoặc tương tự. Nhóm phenyl, cụ thể, là được ưu tiên.

Gốc heteroaryl có thể là, ví dụ, nhóm heteroaryl đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, gốc heteroaryl có thể là, ví dụ, đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa nitơ chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, và tương tự là được ưu tiên. Ví dụ đặc biệt thích hợp là nhóm pyridinyl.

Các ví dụ về (các) phần tử thế trên mỗi "nhóm aryl tùy ý được thế" và "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" trong R^3 bao gồm (1) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế; và (2) nhóm alkyl tùy ý được thế.

Dị vòng béo trong "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế" trong nhóm (1) nêu trên có thể là, ví dụ, dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Tốt hơn là dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và tương tự là được ưu tiên. Ví dụ đặc biệt thích hợp là piperidinyl. Ở đây, (các) phần tử thế trên nhóm dị vòng béo có thể là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó dị vòng béo là nhóm đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu

huỳnh, và nitơ); nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó dị vòng béo là nhóm đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl. Các nhóm carboxyl và carbamoyl là tốt hơn, và cụ thể, nhóm carboxyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm alkyl tùy ý được thế" ở nhóm (2) nêu trên tốt hơn là nhóm haloalkyl. Cụ thể, các ví dụ thích hợp bao gồm các nhóm triflometyl và diflometyl.

Thuật ngữ "nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl tùy ý được thế, hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^3 có thể là nhóm metyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, ví dụ (trong đó nhóm phenyl được thế bằng nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm triflometyl).

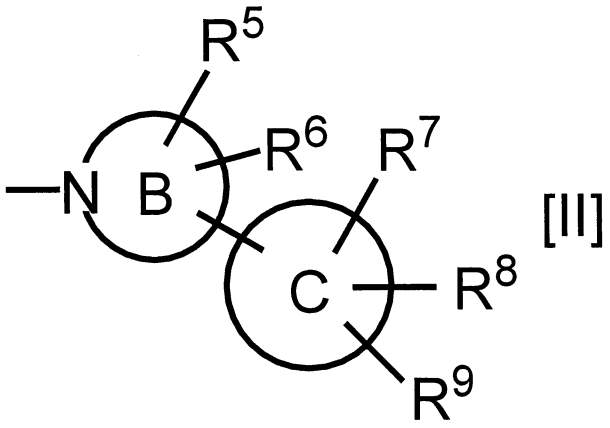
Thuật ngữ "nhóm alkyl" được thể hiện bằng R^4 tốt hơn là C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm i-propyl, hoặc tương tự.

Tốt hơn là, R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng béo tùy ý được thế mà có thể chứa liên kết đôi.

Cụ thể, R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm, mà tốt hơn là nhóm có công thức [II]:

[Công thức 5]



[II]

trong đó vòng B là nhóm dị vòng béo chứa nitơ mà từng phần có thể chứa liên kết đôi,

vòng C là nhóm aryl hoặc heteroaryl,

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

Tốt hơn nữa là, nhóm được có công thức chung [II] nêu trên có thể là nhóm trong đó R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được

thế bằng nhóm carboxy, hoặc nhóm carbamoyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl, và

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng béo chứa nitơ mà từng phần có thể chứa liên kết đôi" được thể hiện bằng vòng B tốt hơn là dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh mà có thể chứa thêm, bổ sung cho nguyên tử nitơ thể hiện trong công thức [II], một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, các ví dụ bao gồm các nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyridinyl, homopiperazinyl, homomorpholinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm các nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyridinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, và octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl. Các ví dụ thích hợp hơn bao gồm các nhóm pyrolidinyl và piperidinyl, và cụ thể, nhóm pyrolidinyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm aryl" được thể hiện bằng vòng C có thể là aryl đơn vòng hay 2 vòng, và có thể cụ thể là phenyl hoặc naphtyl, và tốt hơn là phenyl.

Thuật ngữ "nhóm heteroaryl" được thể hiện bằng vòng C có thể là, ví dụ, đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể hơn, nhóm pyridinyl là được ưu tiên.

Mỗi R^5 và R^6 có thể là nhóm độc lập được chọn từ , ví dụ, nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy. Cụ thể hơn, mỗi R^5 và R^6 có thể là nhóm độc lập được chọn từ, ví dụ, nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm xyano, nhóm metyl, nhóm flometyl, nhóm xyanometyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm metoxymetyl, nhóm etoxymetyl, nhóm carboxyl, nhóm dimetylcarbamoyl, và nhóm metoxy.

Các ví dụ thích hợp bao gồm các nhóm mà trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy; và R^6 là nguyên tử hydro; R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm

alkoxy; cả R^5 và R^6 là các nguyên tử halogen; cả R^5 và R^6 là các nhóm alkyl; và cả R^5 và R^6 là các nguyên tử hydro. Cụ thể hơn, các ví dụ bao gồm các nhóm mà trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử flo, nhóm xyano, nhóm metyl, nhóm flometyl, nhóm xyanometyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm 1-hydroxy-1-metyletyl, nhóm metoxymetyl, nhóm etoxymetyl, nhóm carboxyl, nhóm dimetylcarbamoyl, và nhóm metoxy, và R^6 là nguyên tử hydro; R^5 là nhóm metoxymetyl, và R^6 là nguyên tử flo, nhóm metyl, hoặc nhóm metoxy; cả R^5 và R^6 là các nguyên tử flo; cả R^5 và R^6 là các nhóm metyl; và cả R^5 và R^6 là các nguyên tử hydro.

Alkyl trong "nhóm alkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là etyl, n-butyl, hoặc tương tự.

Alkenyl trong "nhóm alkenyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là n-butenyl hoặc tương tự.

Xycloalkyl trong "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là xyclohexyl.

Xycloalkenyl trong "nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7, cụ thể, tốt hơn là xyclohexenyl.

Gốc aryl trong "nhóm aryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 có thể là phenyl, naphtyl, hoặc tương tự, và tốt hơn là, cụ thể, phenyl.

Gốc heteroaryl trong "nhóm heteroaryl tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ. Cụ thể, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, và triazinyl là được ưu tiên. Cụ thể, pyrazolyl và oxazolyl các nhóm là được ưu tiên.

Dị vòng béo trong "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Cụ thể, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl các nhóm, ví dụ, là được ưu tiên. Ví dụ đặc biệt thích hợp là nhóm piperidinyl.

Alkoxy trong "nhóm alkoxy tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là metoxy, n-propoxy, 2-metyl-n-propoxy, 3-metyl-n-butoxy, hoặc tương tự.

Thuật ngữ "nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy" được thể hiện bằng R^7 có thể cụ thể là nhóm N-metyl-N-3-carboxyl-n-propylamino hoặc tương tự.

Thuật ngữ "nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy" được thể hiện bằng R^7 tốt hơn là, ví dụ, nhóm carbamoyl.

(Các) phần tử thế trên mỗi "nhóm alkyl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm alkenyl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm xycloalkyl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm aryl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm heteroaryl tùy ý được thế", thuật ngữ "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế", và thuật ngữ "nhóm alkoxy tùy ý được thế" được thể hiện bằng R^7 có thể là một hoặc hai các nhóm, mà là giống nhau hoặc khác nhau, và có thể là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó dị vòng béo tốt hơn là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh, và tốt hơn nữa là dị vòng đơn vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl tốt hơn là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo tốt hơn là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh, và tốt hơn nữa là nhóm dị vòng đơn vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ); nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl và hydroxy (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm

aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl.

Cụ thể hơn, các ví dụ về (các) phần tử thế bao gồm các nhóm hydroxy, oxo, xyano, metyl, carboxymetyl, metoxy, carboxyl, carbamoyl, N-metylcarbamoyl, N-etylcarbamoyl, N-1-carboxylmetylcarbamoyl, N-2-hydroxyetylcarbamoyl, N-2-metoxyetylcarbamoyl, N-hydroxycarbamoyl, N-metyl-N-1-carboxylmetylcarbamoyl, N-metyl-N-2-hydroxyetylcarbamoyl, N-metyl-N-2-metoxyetylcarbamoyl, N,N-dimetylcarbamoyl, t-butoxycacbonyl, axetyl, N,N-dimetylaminosulfonylaminocacbonyl, metylsulfonyl, metylsulfonylaminocacbonyl, aminosulfonyl, N,N-dimetylaminosulfonyl, N,N-dimetylamino, N-metyl-N-axetylamino, N-metyl-N-metylsulfonylamino,
tetrazolyl, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on-2-yl, 5-hydroxy-isoxazolyl, pyrolidincacbonyl, 2-carboxylpyrolidincacbonyl, 2-oxopyrolidinyl, và 1,1'-dioxoisothiazolidin-2-yl. Cụ thể, các nhóm carbamoyl và carboxyl là tốt hơn, và nhóm carboxyl là được đặc biệt ưu tiên.

R^7 có thể là, ví dụ

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) có từ 3 đến 7 cạnh monocyclic xycloalkenyl nhóm tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm

alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl và hydroxy (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl); nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl.

Cụ thể, nhóm heteroaryl trong "(6) nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy" là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Nhóm heteroaryl là, ví dụ, nhóm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, hoặc triazinyl; tốt hơn là nhóm pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyridyl, hoặc pyrimidinyl; và tốt hơn nữa là nhóm oxazolyl hoặc pyrazolyl.

Gốc heterocyclic moiety béo trong "(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm hydroxy (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl); nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng

nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm alkylsulfonyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl" tốt hơn là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, homopiperazinyl, homomorpholinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl. Các nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl là được ưu tiên.

Ở đây, dị vòng béo trong "nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy" tốt hơn là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ bao gồm các nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl. Nhóm pyrolidinyl là được đặc biệt ưu tiên. Nhóm dị vòng béo trong "nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai oxo nhóm" tốt hơn là nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, và có thể cụ thể là nhóm azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, homopiperazinyl, hoặc homomorpholinyl. Nhóm pyrolidinyl hoặc isothiazolidinyl là được đặc biệt ưu tiên.

nhóm heteroaryl trong "(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl" tốt hơn là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập

được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, và triazinyl. Các nhóm tetrazolyl, oxadiazolyl, và isoxazolyl là được đặc biệt ưu tiên.

Các ví dụ đặc biệt thích hợp về R^7 bao gồm nhóm alkyl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm alkenyl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm xycloalkyl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm xycloalkenyl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm aryl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm heteroaryl được thế bằng nhóm carboxy, nhóm dị vòng béo được thế bằng nhóm carboxy, nhóm alkoxy được thế bằng nhóm carboxy, nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm carbamoyl. Cụ thể, nhóm dị vòng béo được thế bằng nhóm carboxyl là tốt hơn, và nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxyl là được đặc biệt ưu tiên.

Nguyên tử halogen trong "nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy" được thể hiện bằng R^8 hoặc R^9 tốt hơn là nguyên tử flo hoặc clo. Các ví dụ thích hợp về thuật ngữ "nhóm alkyl" bao gồm metyl, etyl, và các nhóm i-propyl. Thuật ngữ "nhóm haloalkyl" tốt hơn là , ví dụ, triflometyl hoặc nhóm diflometyl. Thuật ngữ "nhóm haloalkoxy" tốt hơn là , ví dụ, nhóm triflometoxy.

Các ví dụ được ưu tiên về R^8 và R^9 bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm i-propyl, nhóm triflometyl, nhóm diflometyl, và nhóm triflometoxy.

Đặc biệt tốt hơn là, R^8 là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, nhóm i-propyl, nhóm triflometyl, nhóm diflometyl, hoặc nhóm triflometoxy, và R^9 là nguyên tử hydro. Cụ thể, tốt hơn là, R^8 là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm metyl, hoặc nhóm triflometyl, và R^9 là nguyên tử hydro. Ngoài ra, tốt hơn là, cả R^8 và R^9 là các nguyên tử flo.

Theo một phương án tốt hơn, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế;

trong đó (các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl tùy ý được thế và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy, và

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

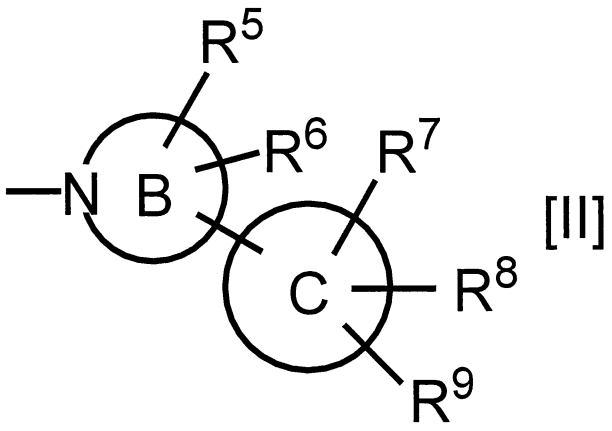
R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl được thế, hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl được thế,

trong đó phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl được thế và nhóm heteroaryl được thế là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm aryl và nhóm heteroaryl tùy ý được thế thêm bằng nhóm haloalkyl; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]:

[Công thức 6]



[II]

trong đó vòng B là nhóm dị vòng béo chứa nitơ mà từng phần có thể chứa liên kết đôi;

vòng C là nhóm aryl hoặc heteroaryl;

R^5 và R^6 độc lập lẫn nhau là nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm

alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxos; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl, và

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; và

R^8 và R^9 độc lập lẫn nhau là nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl tùy ý được thế và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế được thể hiện bằng vòng A là aryl đơn vòng hay 2 vòng, và

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng vòng A là heteroaryl đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm

alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl mà với R^1 được thế là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^1 là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, và

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^1 là đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm aryl được thế này là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ) và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh mà có thể chứa thêm, bổ sung cho nguyên tử nitơ thể hiện trong công thức [II], một

nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, và từng phần có thể chứa liên kết đôi;

vòng C là nhóm đơn vòng aryl, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ;

Mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc nhóm carbamoyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl tùy ý này được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo cacbonyl mà với R^7 được thế là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm chứa các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ,

nhóm heteroaryl mà với R^7 được thế là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ,

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^7 là đơn vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ, và

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^7 là dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử

khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nguyên tử oxy, lưu huỳnh, và nitơ; và

Mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế,

trong đó các phần tử thế trên mỗi trong số các nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế được thể hiện bằng vòng A là nhóm được chọn từ nhóm chứa phenyl và naphtyl, và

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng vòng A là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, và benzoimidazolyl;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

nhóm dị vòng béo mà với R^1 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl mà với R^1 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl,

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm chứa phenyl, naphtyl, dihydrophenyl, indanyl, và tetrahydronaphtyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl, và

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, và triazinyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm aryl này được thế là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl) và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl;

vòng C là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm phenyl, nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

Mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng

nhóm carboxy, hoặc nhóm carbamoyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo cacbonyl mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl,

nhóm heteroaryl mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

nhóm dị vòng béo mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

Gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^7 là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, và triazinyl, và

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^7 là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, homopiperazinyl, homomorpholinyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl; và

Mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và

nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy,

trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, nhóm triazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, và nhóm benzoimidazolyl;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl, và

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl),

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl),

(5) nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm dihydrophenyl, nhóm indanyl, và nhóm tetrahydronaphtyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, trong đó (các) phần tử thế trên nhóm phenyl được thế này là nhóm dị vòng béo được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl) và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm

homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm phenyl, nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập

được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa azetidinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl, và homomorpholinyl); nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl); và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl);

nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

Mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Ví dụ được ưu tiên nữa có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]; hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn một ví dụ được ưu tiên nữa có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II], trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl; hoặc muối dược dụng của nó.

Ví dụ thậm chí còn tốt hơn nữa có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II], trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và vòng C là nhóm phenyl; hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn một ví dụ được ưu tiên khác có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn một ví dụ được ưu tiên nữa có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy; hoặc muối dược dụng của nó.

Còn một ví dụ được ưu tiên khác có thể là hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy, và

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II], trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và vòng C là nhóm phenyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, trong đó (các) phần tử thế trên nhóm phenyl được thế này là nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm

haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, trong đó (các) phần tử thế trên nhóm phenyl được thế này là (1) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl), và (2) nhóm haloalkyl; và

R^4 là nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm

alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý

được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm

haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, trong đó các phần tử thế trên nhóm phenyl được thế này là nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý

được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm phenyl được thế, trong đó (các) phần tử thế trên nhóm phenyl được thế này là nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm haloalkyl; và

R^4 là nhóm alkyl; hoặc

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl,

oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm

alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các nhóm alkyl;và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng

một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ

nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl,

nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm isoxazolyl, oxadiazolyl, và tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxy, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm

alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, alkoxy, hoặc carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl, alkanoyl, và alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyrolidinyl và isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl); và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa pyrolidinyl, piperidinyl, và morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là

(1) nhóm alkyl được thế bằng nhóm carboxy,

(2) nhóm alkenyl được thế bằng nhóm carboxy,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế bằng nhóm carboxy,

(4) nhóm monocyclic xycloalkenyl có từ 3 đến 7 cạnh được thế bằng nhóm carboxy,

(5) nhóm phenyl được thế bằng nhóm carboxy,

(6) nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm oxazolyl và pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl được thế bằng nhóm carboxy, và nhóm carboxy

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl), hoặc

(8) nhóm alkoxy được thế bằng nhóm carboxyl; và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II],

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm carboxy

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl); và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

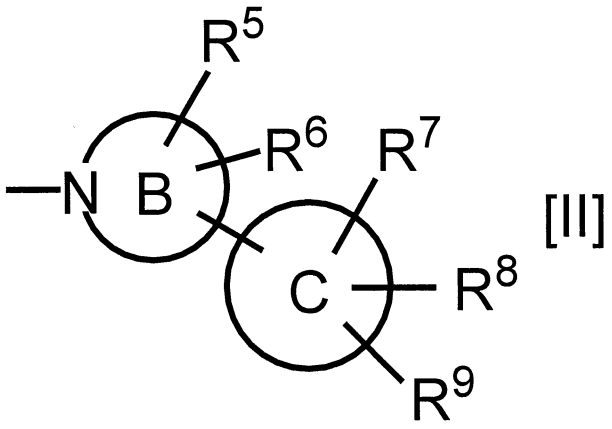
Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và piperidinyl); nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa alkoxy và các nhóm xyano; hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm chứa các nhóm pyridazinyl, pyridinyl, và pyrimidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]:

[Công thức 7]



[II]

trong đó vòng B được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, và nhóm piperazinyl, và R^5 và R^6 là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là hydrogen hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm dị vòng béo được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm chứa nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl);

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro;

hoặc muối dược dụng của nó.

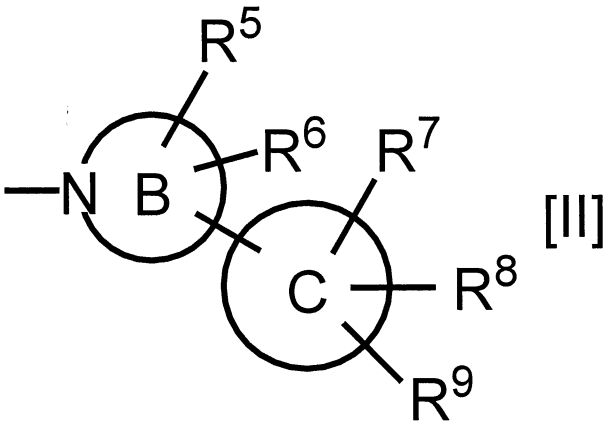
Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm tetrahydropyranyl; hoặc nhóm đơn vòng xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa alkoxy và các nhóm xyano;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]:

[Công thức 8]



[II]

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là hydrogen hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là piperidinyl nhóm được thế bằng nhóm carboxy;

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro;

hoặc muối dược dụng của nó.

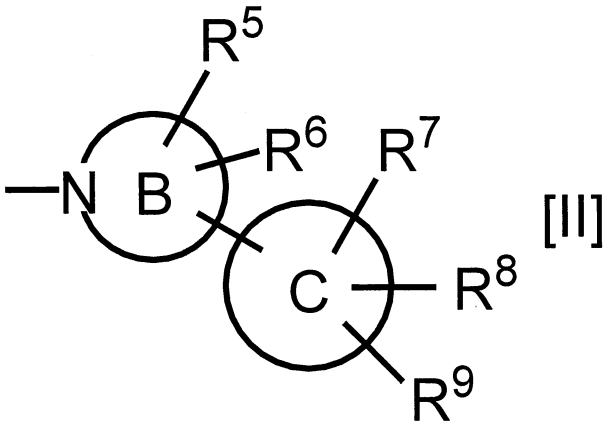
Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế bao hàm hợp chất được có công thức chung [I] nêu trên, trong đó vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm chứa alkoxy và các nhóm xyano;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]:

[Công thức 9]



[II]

trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là hydrogen hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là piperidinyl nhóm được thế bằng nhóm carboxy;

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro;

hoặc muối dược dụng của nó.

Trong số các hợp chất [I] của sáng chế, hợp chất được ưu tiên nếu trong đó R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]. Ở đây, các định nghĩa về các phần tử thế khác trên các hợp chất [I] là tương tự như các định nghĩa được dùngtheo bất kỳ phương án nào của sáng chế được mô tả trong sáng chế này.

Ngoài ra, trong số các hợp chất [I] của sáng chế, hợp chất được ưu tiên nếu trong đó R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy.

Ngoài ra, hợp chất được ưu tiên hơn nữa nếu trong đó R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II], trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl, và vòng C là nhóm phenyl.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế có thể đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(etoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-flo-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclohexyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-chloro-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-4-(xyanometyl)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án tốt hơn khác nữa, sáng chế có thể đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(etoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-flo-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclohexyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-chloro-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-4-(xyanometyl)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

Vẫn theo một phương án tốt hơn khác, sáng chế có thể đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-chloro-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

Khi hợp chất [I] của sáng chế có nguyên tử cacbon bất đối xứng trong phân tử, nó có thể tồn tại ở dạng nhiều chất đồng phân lập thể (tức là các chất đồng phân phi đối hình hoặc các chất đồng phân quang học) dựa trên nguyên tử cacbon bất đối xứng này. Sáng chế bao hàm cả một chất đồng phân lập thể bất kỳ trong số này và hỗn hợp của chúng. Để chỉ ra rằng hợp chất [I] của sáng chế là hỗn hợp của nhiều chất đồng phân lập thể, hợp chất [I] có thể được thể hiện bằng cách sử dụng liên kết được thể hiện bằng đường lượn sóng dưới đây:

[Công thức 10]

Hợp chất [I] của sáng chế có thể còn chứa các đồng phân cis- và trans- ở dạng các chất đồng phân hình học. Ngoài ra, khi hợp chất [I] của sáng chế có tính đối xứng trục trong phân tử, nó có thể chứa các chất đồng phân dựa trên tính đối xứng trục này. Sáng chế bao hàm cả một chất đồng phân bất kỳ trong số này và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất [I] của sáng chế bao hàm các hợp chất được đánh dấu bằng các chất đồng vị (chẳng hạn, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{32}P, ^{35}S, và ^{125}I) hoặc tương tự, và các sản phẩm được đơtori hóa.

Hợp chất [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính chủ vận MC1R nổi bật. Hợp chất đích của sáng chế và dược phẩm chứa nó làm thành phần hoạt tính là hữu ích để điều trị hoặc phòng các bệnh tự miễn, các bệnh liên quan đến chứng viêm, và các bệnh liên quan đến xơ hóa khác nhau mà các tình trạng bệnh lý của chúng được mong đợi sẽ được cải thiện thông qua hoạt tính chủ vận của MC1R. Các ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh thấp khớp, viêm khớp gút, bệnh hư xương khớp, bệnh viêm ruột, xơ cứng hệ thống, bệnh vảy nến, chứng xơ hóa, bệnh rối loạn di truyền protoporphyria (chẳng hạn, bệnh rối loạn di truyền erythropoietic protoporphyria), lupus ban đỏ hệ thống, u ác tính, ung thư da, lang ben, rụng tóc, đau nhức, tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái cấp máu, bệnh viêm não, viêm gan, sốc nhiễm khuẩn huyết/nhiễm trùng, viêm thận, cấy ghép các cơ quan, HIV thời kỳ phát bệnh, viêm mạch máu, viêm màng bồ đào, viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng

liên quan đến tuổi tác, nhiễm khuẩn, bệnh loét dạ dày, hội chứng thận hư, và u ác tính xâm lấn.

Cụ thể, hợp chất đích của sáng chế và dược phẩm chứa nó làm thành phần hoạt tính là hữu ích để điều trị hoặc phòng xơ cứng hệ thống, bệnh vảy nến, bệnh rối loạn di truyền protoporphyria, u ác tính, ung thư da, lang ben, rụng tóc, viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, hội chứng thận hư, và tương tự. Hợp chất đích của sáng chế và dược phẩm chứa nó làm thành phần hoạt tính là đặc biệt hữu ích để điều trị hoặc phòng xơ cứng hệ thống, bệnh rối loạn di truyền protoporphyria, u ác tính, lang ben, viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, hội chứng thận hư, và tương tự.

Như được mô tả trên đây, hợp chất [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính chủ vận MC1R tuyệt vời, và như là kết quả của việc kiểm tra hoạt tính chủ vận MC1R ở người theo phương pháp thử nghiệm được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 1 được mô tả dưới đây, tất cả các hợp chất được mô tả trong các ví dụ của sáng chế có giá trị EC_{50} bằng 1000nM hoặc nhỏ hơn. Hợp chất [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó còn được tìm ra rằng có hiệu quả của thuốc trong các mô hình viêm do bleomycin gây ra (theo phương pháp được mô tả trong Arthritis and Rheumatology, 2009; 60: p. 592-603). Ngoài ra, hợp chất [I] của sáng chế bao hàm các hợp chất chứa tính lựa chọn MC1R cao. Ví dụ, hợp chất được mô tả trong ví dụ của sáng chế 147 (tên hóa học: axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua) cho thấy tỉ lệ giá trị EC_{50} của hoạt tính chủ vận MC1R ở người (1,7nM) so với giá trị EC_{50} của hoạt tính chủ vận MC4R ở người (341nM) là xấp xỉ 1:200, và do đó là một trong các hợp chất chứa tính lựa chọn MC1R cao.

Hợp chất [I] của sáng chế có thể được dùng mục đích dược học ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, phosphat, và hydrobromat; và các muối axit hữu cơ như axetat, fumarat, oxalat, xitrat, metansulfonat, benzensulfonat, tosylat, và maleat.

Hợp chất [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó bao gồm tất cả muối nội hoặc sản phẩm bổ sung của nó, solvat hoặc hydrat của nó, đồng tinh thể của nó, và tương tự.

Một hoặc nhiều hợp chất có công thức [I] của sáng chế hoặc các muối dược dụng của nó có thể là được dùng trực tiếp cho bệnh nhân; tuy nhiên, tốt hơn là, hợp chất có công thức [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được kết hợp với các phụ gia dược phẩm và các phụ gia dược dụng, và được cung cấp ở dạng dược phẩm như đã được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như các phụ gia dược phẩm và dược dụng, các phụ gia thích hợp mà được dùng phổ biến trong sản xuất dược phẩm có thể được sử dụng, như các tá dược, các chất gây rã, các chất kết dính, các chất bôi trơn, các chất bao ngoài, các chất tạo màu, các chất pha loãng, các bazơ, và các chất đẳng trương.

Sau đó, hợp chất theo sáng chế, cùng với các phụ gia được mô tả trên đây, có thể được điều chế vào liều dùng phù hợp (chẳng hạn, dạng bột, thuốc tiêm, viên nén, viên nang, hoặc chế phẩm bôi tại chỗ), và sau đó được dùng cho bệnh nhân (người hoặc động vật) sử dụng đường dùng thích hợp theo dạng liều dùng (chẳng hạn, tiêm tĩnh mạch, đường miệng, dùng qua da, hoặc bôi tại chỗ).

Liều dùng có thể được xác định phụ thuộc vào tuổi tác, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe nói chung, giới tính, chế độ ăn kiêng, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng, tỉ lệ bài tiết, việc kết hợp các thuốc, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý của bệnh nhân khi điều trị trong suốt quá trình sử dụng, có tính đến các yếu tố đó và các yếu tố khác. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có độc tính nhẹ và an toàn để sử dụng. Liều dùng hàng ngày của nó có thể khác nhau phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý hoặc trọng lượng cơ thể của người bệnh, loại hợp chất, hoặc đường dùng. Ví dụ, trong trường hợp dùng qua đường tiêm, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc trực tràng ở liều dùng từ xấp xỉ 0,0001 đến 1000mg/người/ngày, tốt hơn là từ xấp xỉ 0,001 đến 1000mg/người/ngày, và đặc biệt tốt hơn là từ 0,01 đến 500mg/người/ngày, và trong trường hợp dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được dùng ở liều

dùng từ xấp xỉ 0,0001 đến 1000mg/người/ngày, và tốt hơn nữa là từ xấp xỉ 0,01 đến 500mg/người/ngày.

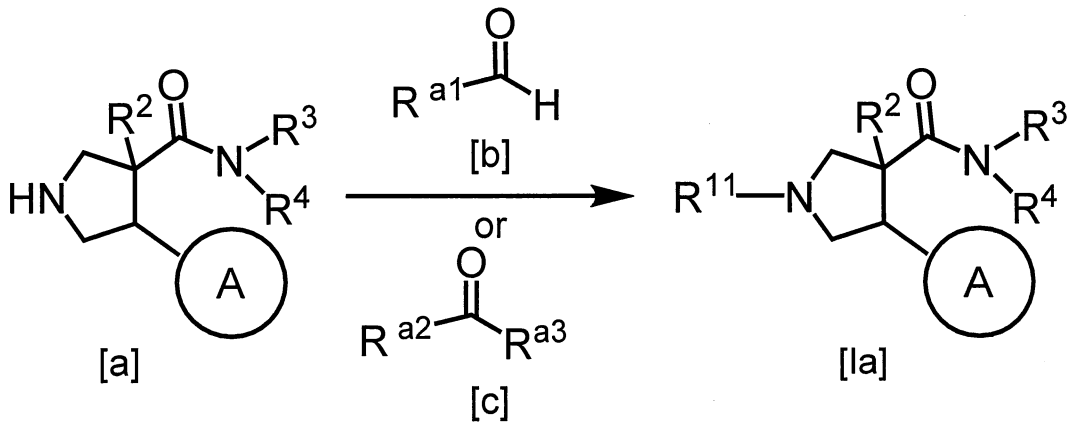
Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây. Lưu ý rằng mỗi trong số những từ viết tắt được dùng trong sáng chế này có ý nghĩa như sau:

Me: Metyl

Et: Etyl

Phương pháp tổng hợp A-1

[Công thức 11]



Trong các hợp chất đích [I] của sáng chế, hợp chất trong đó R^1 là alkyl, xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, mà được có công thức chung [Ia] (trong đó R^{11} là alkyl, xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất đích [Ia] hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [a] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) hoặc muối của nó vào phản ứng khử tạo nhóm amin với hợp chất được có công thức chung [b] (trong đó R^{a1} là nhóm alkyl tùy ý được thế) hoặc đương lượng cacbonyl của nó, hoặc với hợp chất được có công thức chung [c] (trong đó R^{a2} và R^{a3} độc lập lẫn nhau là nhóm alkyl tùy ý được thế, hoặc R^{a2} và R^{a3} được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng béo tùy ý được thế) hoặc đương lượng

cacbonyl của nó, và, nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

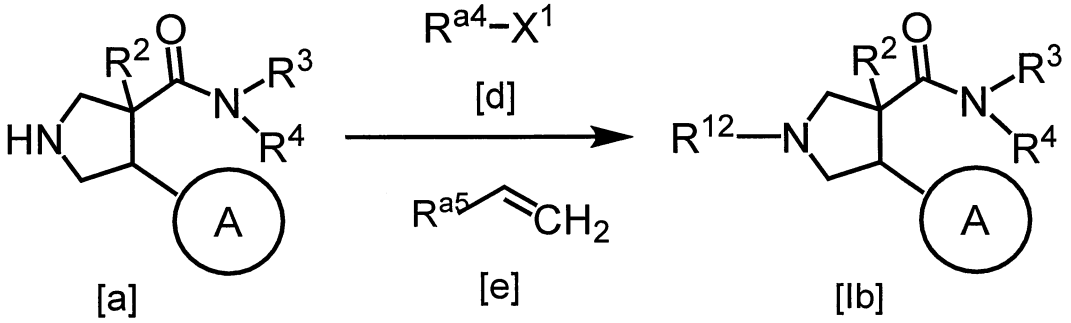
Đương lượng cacbonyl có thể là ketal, ví dụ, và có thể cụ thể là alkoxy-trialkylsilyloxy-ketal hoặc tương tự. Đương lượng cacbonyl của hợp chất [c] có thể tốt hơn là 1-etyloxy-1-(trimetylsilyloxy)xyclopropan, ví dụ.

Ở dạng muối của hợp chất [a], muối với axit vô cơ như axit clohydric hoặc axit carboxylic như axit axetic có thể được sử dụng.

Phản ứng khử tạo nhóm amin của hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất [b] hoặc [c], hoặc đương lượng cacbonyl của nó có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử và axit, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, rượu như metanol, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất khử bao gồm natri triaxetoxyborohyđrua được hydro hóa, natri borohyđrua, cũng như hydro và các chất xúc tác paladi (chẳng hạn, chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính). Axit này có thể là axit axetic, ví dụ. Lượng hợp chất [b], hợp chất [c], hoặc đương lượng cacbonyl của nó được dùng có thể là từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng chất khử được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng axit được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ −10 đến 100°C, tốt hơn là từ 10 đến 50°C.

Phương pháp tổng hợp A-2

[Công thức 12]



Trong các hợp chất đích [I], hợp chất trong đó R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, mà được có công thức chung [Ib] (trong đó R^{12} là nhóm alkyl tùy ý được thế, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất đích [Ib] có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất được có công thức chung [d] (trong đó R^{a4} là nhóm alkyl tùy ý được thế, và X^1 là nhóm rời chuyển), và, nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

Theo một cách khác, hợp chất đích [Ib] hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được bằng cách cho hợp chất [a] hoặc muối của nó vào phản ứng cộng Michael với hợp chất được có công thức chung [e] (trong đó R^{a5} là nhóm hút eletron (chẳng hạn, nhóm alkoxycacbonyl, xyano, hoặc sulfonyl)), và nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

Các ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^1 bao gồm các nguyên tử halogen (chẳng hạn,các nguyên tử flo, clo, brom, và iot), nhóm metylsulfonyloxy, và nhóm p-toluensulfonyloxy. Cụ thể, nguyên tử halogen là thích hợp.

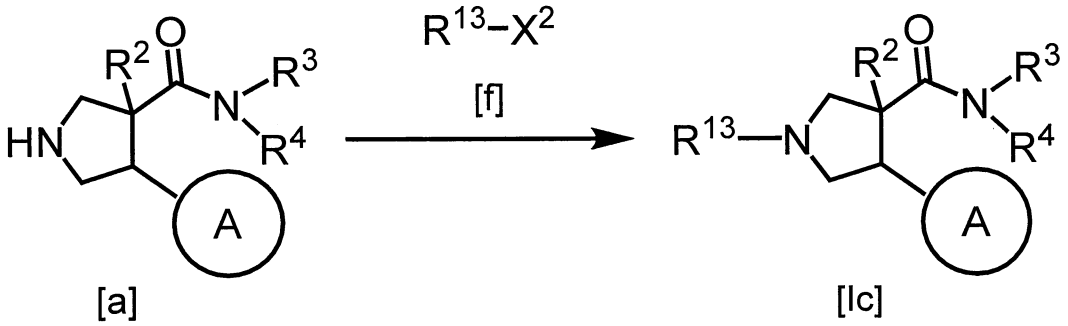
Phản ứng của hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất [d] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm nitril như axetonitril, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, amit như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm amin như diisopropyletylamin và cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản

ứng. Các ví dụ về các chất phụ gia phản ứng bao gồm các muối vô cơ như natri iodua và kali iodua. Lượng hợp chất [d] được dùng có thể là từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 0,8 đến 2 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng bazơ được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng chất phụ gia phản ứng được dùng có thể là từ 0,01 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 1 đương lượng, so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 150°C, tốt hơn là từ 20 đến 100°C.

Phản ứng cộng Michael của hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất [e] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm rượu như etanol, hydrocacbon thơm như toluen, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, amit như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, nitril như axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm amin như trietylamin và cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat. Lượng hợp chất [e] được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng bazơ được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 150°C, tốt hơn là từ 20 đến 100°C.

Phương pháp tổng hợp A-3

[Công thức 13]



Trong các hợp chất đích [I], hợp chất trong đó R^1 là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế, mà được có công thức chung [Ic] (trong đó R^{13} là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế, và các ký hiệu khác

có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất đích [Ic] hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được bằng cách cho hợp chất [a] hoặc muối của nó vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [f] (trong đó X^2 là nhóm rời chuyển, và ký hiệu còn lại có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây), và, nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

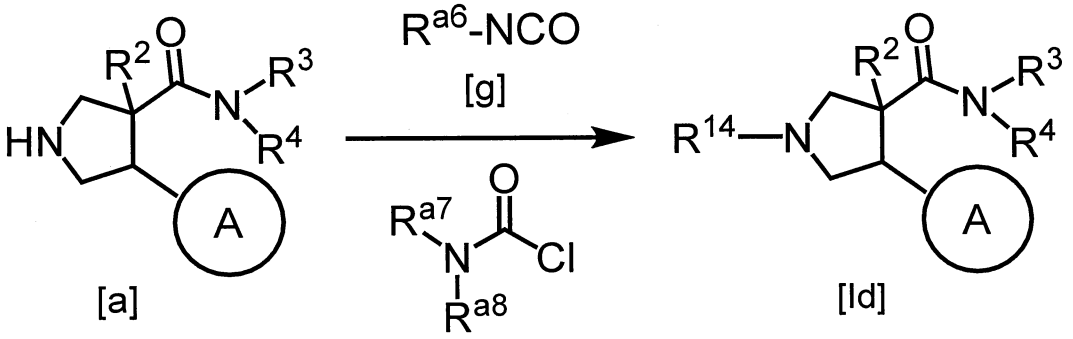
Các ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^2 bao gồm các nguyên tử halogen (chẳng hạn, các nguyên tử flo, clo, và brom) và nhóm triflometylsulfonyloxy. Cụ thể, nguyên tử halogen là thích hợp.

Phản ứng kết hợp của hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất [f] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ, ví dụ, và ngoài ra với sự có mặt của chất xúc tác paladi, nếu muốn. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm các ete như 1,4-dioxan và tetrahydrofuran, amit như N,N-dimetylformamit, hydrocacbon thơm như toluen, rượu như t-butanol, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất xúc tác paladi bao gồm tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, paladi clorua, và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan. Các ví dụ về các bazơ bao gồm t-butoxynatri, t-butoxykali, xesi cacbonat, trikali phosphat, và diisopropyletylamin. Trong phản ứng này, phối tử có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Các ví dụ về các phối tử bao gồm 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexyl-phosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, 2-di-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen. Lượng hợp chất [f] được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng chất xúc tác paladi được dùng có thể là từ 0,001 đến 0,5 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng bazơ được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng phối tử

được dùng có thể là từ 0,001 đến 0,5 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,3 đương lượng, so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 200°C, tốt hơn là từ 50 đến 150°C.

Phương pháp tổng hợp A-4

[Công thức 14]



Trong các hợp chất đích [I], hợp chất trong đó R^1 là nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các nhóm alkyl, mà được có công thức chung [Id] (trong đó R^{14} là nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

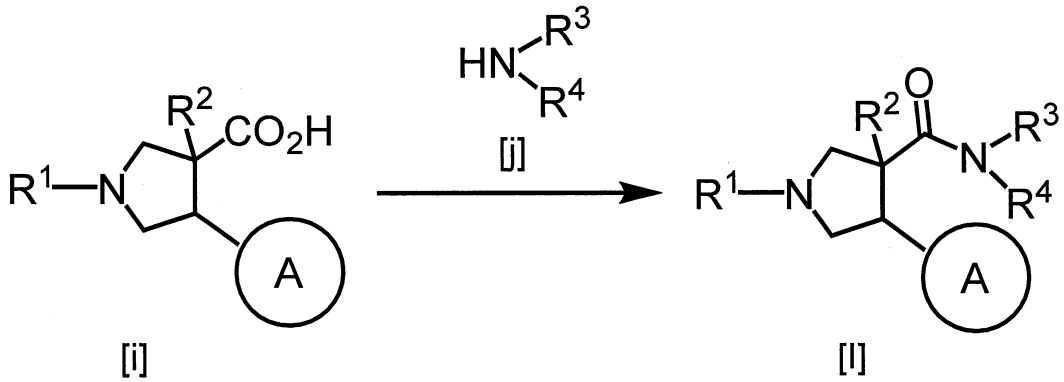
Hợp chất đích [Id] hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất được có công thức chung [g] (trong đó R^{a6} là nhóm alkyl hoặc trialkylsilyl) hoặc với hợp chất được có công thức chung [h] (trong đó mỗi R^{a7} và R^{a8} độc lập là nhóm alkyl, hoặc một trong số chúng là nhóm alkyl và còn lại là nguyên tử hydro), và, nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

Phản ứng của hợp chất [a] hoặc muối của nó với hợp chất [g] hoặc [h] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm các amin như trietylamin và diisopropyletylamin, và cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat. Lượng hợp chất

[g] hoặc [h] được dùng có thể là từ 0,5 đến 30 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 20 đương lượng, so với hợp chất [a]. Lượng bazơ được dùng có thể là từ 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng, so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ –20 đến 100°C, tốt hơn là 10 đến 50°C.

Phương pháp tổng hợp B

[Công thức 15]



Hợp chất đích [I] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) của sáng chế còn có thể được điều chế như dưới đây, ví dụ.

Hợp chất đích [I] hoặc muối dược dụng của nó có thể được điều chế bằng cách làm ngưng tụ hợp chất được có công thức chung [i] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), muối của nó, hoặc axit clorua của nó, với hợp chất được có công thức chung [j] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) hoặc muối của nó, và, nếu muốn, bằng cách chuyển hóa sản phẩm thu được thành muối dược dụng của nó.

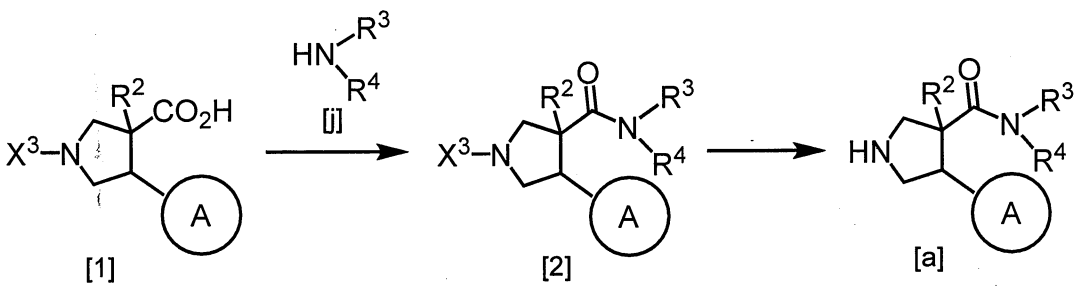
Phản ứng ngưng tụ của hợp chất [i] hoặc muối của nó với hợp chất [j] hoặc muối của nó có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất làm ngưng tụ, ví dụ. Về muối của hợp chất [i], muối với natri hoặc kali là dùng được, ví dụ. Về muối của hợp chất [j], muối với axit vô cơ như hydroclorua hoặc sulfat là dùng được, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm amit như N,N-dimetylformamit, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như tetrahydrofuran, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất làm ngưng tụ bao gồm 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

(EDAC); o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU); và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMT-MM). Trong phản ứng này, bazơ có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm các amin như trietylamin và diisopropyletylamin, và cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat. Chất phụ gia phản ứng còn có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Các ví dụ về các chất phụ gia phản ứng này bao gồm 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), và 4-dimetylaminopyridin. Lượng hợp chất [j] được dùng có thể là từ 0,1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 5 đương lượng, so với hợp chất [i]. Lượng chất làm ngưng tụ được dùng có thể là từ 0,5 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [i]. Lượng bazơ được dùng có thể là từ 0 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng, so với hợp chất [i]. Lượng chất phụ gia phản ứng được dùng có thể là từ 0,5 đến 10 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất [i]. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ −10 đến 100°C, tốt hơn là từ 10 đến 80°C. Phản ứng ngưng tụ của axit clorua của hợp chất [i] với hợp chất [j] hoặc muối của nó có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ.

Axit clorua của hợp chất [i] có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất [i] bằng tác nhân truyền thống như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, theo phương pháp truyền thống. Về dung môi và bazơ, những hợp chất đã được nhắc đến cho phản ứng ngưng tụ của hợp chất [i] hoặc muối của nó với hợp chất [j] hoặc muối của nó có thể được dùng một cách thích hợp.

Phương pháp điều chế chất trung gian a

[Công thức 16]



Hợp chất được mô tả trên đây [a] được dùng trong các phương pháp tổng hợp từ A-1 đến A-4 có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [1] (trong đó X^3 là nhóm bảo vệ amino, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) được cho vào phản ứng ngưng tụ với hợp chất [j] để thu được hợp chất được có công thức chung [2] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [a] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [2].

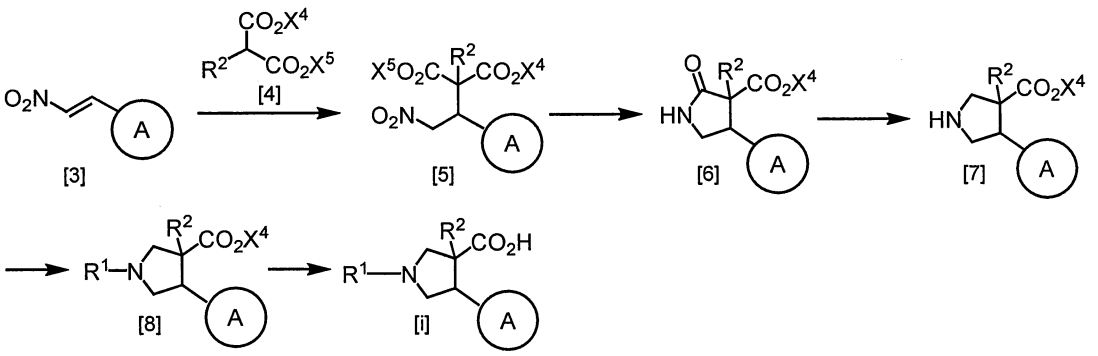
Các ví dụ về nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^3 bao gồm các nhóm benzyl và t-butoxycacbonyl.

Phản ứng ngưng tụ của hợp chất [1] với hợp chất [j] có thể được thực hiện như trong phản ứng ngưng tụ của hợp chất [i] với hợp chất [j] được mô tả trong Phương pháp tổng hợp B nêu trên.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống. Khi X^3 là nhóm benzyl, ví dụ, phản ứng loại bỏ có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của hydro và chất xúc tác paladi. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, ester như etyl axetat, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ. Khi X^3 là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ, phản ứng loại bỏ có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các axit bao gồm axit clohydric và axit trifloaxetic.

Phương pháp điều chế chất trung gian b-1

[Công thức 17]



Hợp chất [I] được mô tả trên đây được dùng trong phương pháp tổng hợp B có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [3] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) được cho vào phản ứng cộng với hợp chất được có công thức chung [4] (trong đó X^4 và X^5 là các nhóm bảo vệ carboxyl, và ký hiệu còn lại có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) để thu được hợp chất được có công thức chung [5] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [5] được cho vào phản ứng khử và phản ứng đóng vòng để thu được hợp chất được có công thức chung [6] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [6] được cho vào phản ứng khử để thu được hợp chất được có công thức chung [7] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Phần tử thế R^1 được đưa vào nhóm amino của hợp chất [7] để thu được hợp chất được có công thức chung [8] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [i] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất thu được [8].

Các nhóm bảo vệ carboxyl này được thể hiện bằng X^4 và X^5 có thể là các nhóm alkyl, ví dụ.

Phản ứng cộng của hợp chất [3] với hợp chất [4] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp theo phương pháp truyền thống. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen

clorua, nitril như axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Trong phản ứng này, phản ứng cộng có thể được thực hiện chọn lọc lập thể bằng cách bổ sung chất xúc tác bất đối vào hệ thống phản ứng. Các ví dụ về chất xúc tác bất đối bao gồm 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-(−)-2-(dimetylamino)xyclohexyl]thioure; và 6'-hydroxyxinconin.

Phản ứng khử và phản ứng đóng vòng của hợp chất [5] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp theo phương pháp truyền thống, bằng cách thực hiện xử lý bằng chất khử, tiếp theo bằng cách xử lý bằng bazơ, nếu muốn. Các ví dụ về các dung môi bao gồm rượu như metanol, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Về các chất khử, hydro và chất xúc tác paladi (chẳng hạn, chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính), hoặc natri borohyđrua và niken clorua là dùng được, ví dụ. Trong phản ứng này, axit có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng khử. Các ví dụ về các axit bao gồm axit clohydric và axit axetic. Tiếp theo, nếu muốn, phản ứng đóng vòng này có thể được thực hiện bởi hoạt động của bazơ. Bazơ này có thể là 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen, ví dụ.

Phản ứng khử của hợp chất [6] có thể được thực hiện, bằng cách xử lý hợp chất [6] bằng chất alkyl hóa, nếu muốn, và sau đó bằng cách xử lý sản phẩm thu được bằng chất khử trong dung môi thích hợp, cùng với axit, như được yêu cầu. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, rượu như metanol, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất khử bao gồm xyano natri borohyđrua, natri borohyđrua, và phức chất boran-pyridin. Các ví dụ về các axit bao gồm axit axetic và axit trifloaxetic. Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm trimetyloxoni tetrafloborat và metyl triflometansulfonat.

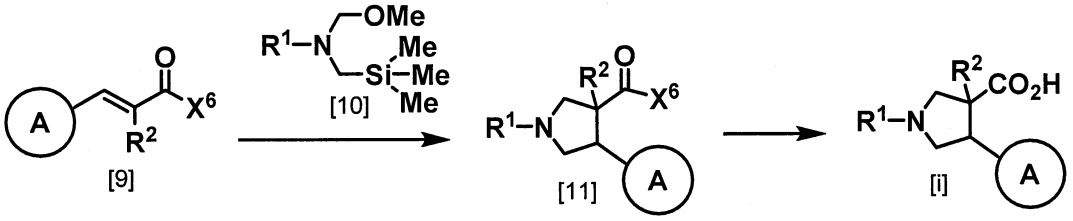
Phản ứng đưa phần tử thế (R^1) vào nhóm amino của hợp chất [7] có thể được thực hiện, ví dụ, như trong các phản ứng chuyển hóa hợp chất [a] thành hợp chất [Ia], hợp chất [Ib], hợp chất [Ic], và hợp chất [Id] thể hiện trong các phương pháp tổng hợp từ A-1 đến A-4 nêu trên.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl từ hợp chất [8] để sản xuất hợp chất [i] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp, cùng với bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm rượu như metanol, nước, và các hỗn hợp của chúng. Bazơ này có thể là natri hydroxit, chẳng hạn.

Theo một cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ete như 1,4-dioxan, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các axit bao gồm axit trifloaxetic và axit clohydric.

Phương pháp điều chế chất trung gian b-2

[Công thức 18]



Khi hợp chất quang học hoạt tính được yêu cầu cho hợp chất [i] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất quang học hoạt tính như vậy có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất được có công thức chung [9] (trong đó X^6 là nhóm trợ giúp không đối xứng, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) được phản ứng với hợp chất được có công thức chung [10] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) để thu được hợp chất được có công thức chung [11] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [i] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm trợ giúp không đối xứng này của hợp chất [11].

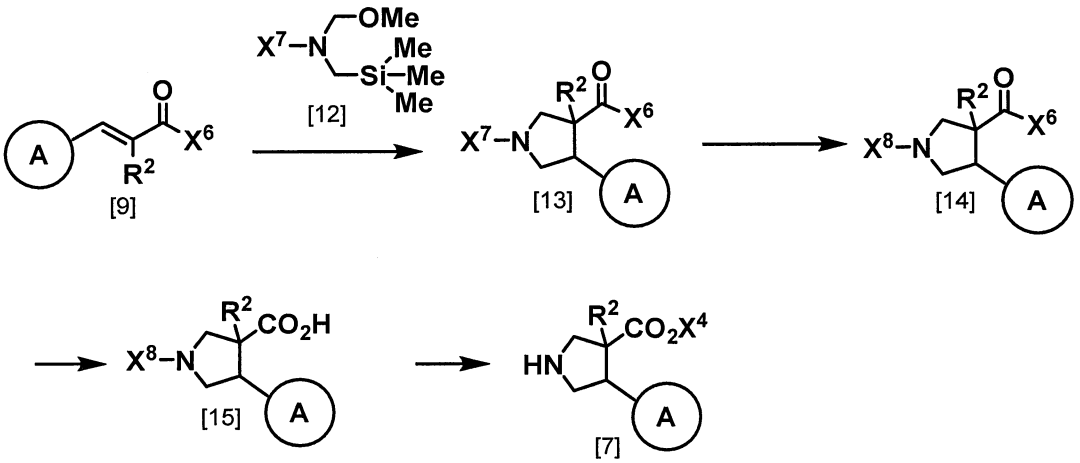
Các ví dụ về nhóm trợ giúp không đối xứng được thể hiện bằng X^6 bao gồm 4-benzyl-2-oxazolidinon bất đối, 4-phenyl-2-oxazolidinon bất đối, và 10,2-camphorsultam bất đối.

Phản ứng của hợp chất [9] với hợp chất [10] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, hydrocacbon thơm như toluen, nitril như axetonitril, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Axit này có thể là axit trifloaxetic, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm trợ giúp không đối xứng này của hợp chất [11] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp, với sự có mặt của nước cùng với bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm natri hydroxit và lithi hydroxit.

Phương pháp điều chế chất trung gian b-3

[Công thức 19]



Khi hợp chất quang học hoạt tính được yêu cầu cho hợp chất [7] được dùng trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây, hợp chất quang học hoạt tính như vậy còn có thể được điều chế như dưới đây, ví dụ.

Hợp chất [9]được phản ứng với hợp chất được có công thức chung [12] (trong đó X^7 là nhóm bảo vệ amino) để thu được hợp chất được có công thức chung [13] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [13] được chuyển hóa thành hợp chất được có công thức chung [14] (trong đó X^8 là nhóm bảo vệ amino khác với X^7, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa

như các ký hiệu được mô tả trên đây), bằng cách trao đổi nhóm bảo vệ amino của hợp chất [13] với nhóm bảo vệ amino khác.

Nhóm trợ giúp không đối xứng của hợp chất [14] được loại bỏ để thu được hợp chất được có công thức chung [15] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Nhóm bảo vệ amino được loại bỏ từ hợp chất thu được [15] để thu được hợp chất [7] với nhóm carboxyl được bảo vệ.

Nhóm bảo vệ amino này được thể hiện bằng X^7 tốt hơn là nhóm bảo vệ amino mà không được loại bỏ trong các điều kiện axit, ví dụ, nhóm benzyl.

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^8 có thể là nhóm bảo vệ amino khác với X^7 được mô tả trên đây, và cụ thể, tốt hơn là nhóm có khả năng được loại bỏ bằng axit. Ví dụ cụ thể có thể là nhóm t-butoxycacbonyl.

Phản ứng của hợp chất [9] với hợp chất [12] có thể được thực hiện như trong reaction của hợp chất [9] với hợp chất [10] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-2 được mô tả trên đây.

Phản ứng thế của nhóm bảo vệ amino từ hợp chất [13] thành hợp chất [14] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống. Khi X^7 là nhóm benzyl, ví dụ, phản ứng thế có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của hydro, chất xúc tác paladi, và chất cho của nhóm bảo vệ amino này. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như etanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ. Khi X^8 là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ, chất cho của nhóm bảo vệ amino có thể là di-t-butyl dicacbonat, ví dụ.

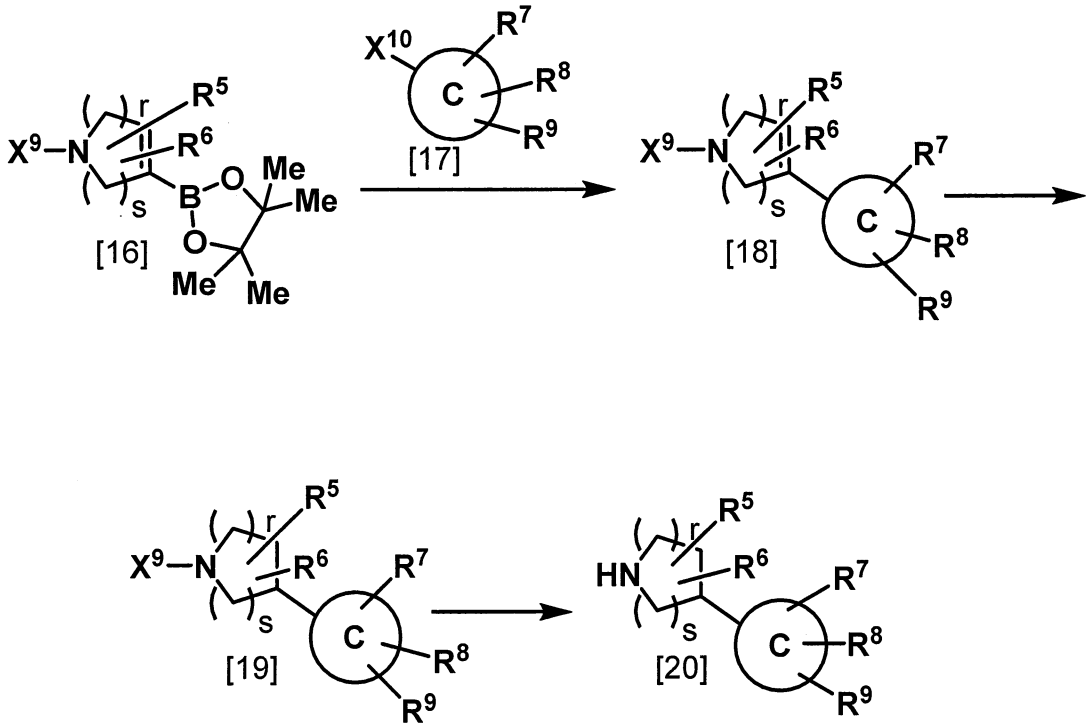
Phản ứng loại bỏ nhóm trợ giúp không đối xứng của hợp chất [14] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm trợ giúp không đối xứng của hợp chất [11] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-2 được mô tả trên đây.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [15] thành hợp chất [7] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này có thể là rượu như

metanol, ví dụ. Axit này có thể là axit clohydric, ví dụ. Phản ứng này còn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng sự kết hợp của rượu như metanol và thionyl clorua.

Phương pháp điều chế chất trung gian c

[Công thức 20]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất trong đó R^3 và R^4 là các nhóm mà được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, hình thành dị vòng béo chứa nitơ được thế bằng aryl hoặc nhóm heteroaryl, mà hợp chất được có công thức chung [20] (trong đó r và s độc lập lẫn nhau là số nguyên 1 hoặc 2, tổng của r và s là 3, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [16] (trong đó X^9 là nhóm bảo vệ amino, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) được cho vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [17] (trong đó X^{10} là nhóm rời chuyển, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) để thu được hợp chất được có công thức chung [18] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [18] được cho vào phản ứng xúc tác hydro hóa để thu được hợp chất được có công thức chung [19] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [20] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [19].

Các ví dụ về nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^9 bao gồm các nhóm benzyl và t-butoxycacbonyl.

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{10} có thể là nguyên tử halogen, ví dụ.

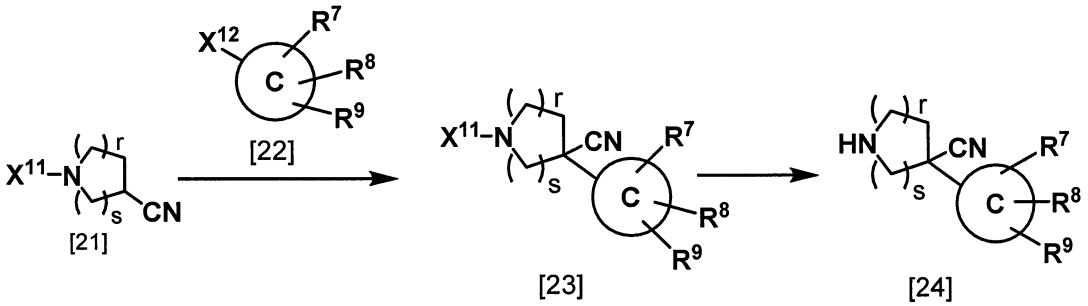
Phản ứng kết hợp của hợp chất [16] với hợp chất [17] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm amit như N,N-dimetylformamit, ete như dioxan, hydrocacbon thơm như toluen, rượu như t-butanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, ví dụ. Bazơ này có thể là natri cacbonat, ví dụ.

Phản ứng xúc tác hydro hóa của hợp chất [18] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của khí hydro và chất xúc tác paladi, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm rượu như etanol, ete như tetrahydrofuran, ester như etyl axetat, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [19] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian d

[Công thức 21]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [24] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [23] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất được có công thức chung [21] (trong đó X^{11} là nhóm bảo vệ amino, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) với hợp chất được có công thức chung [22] (trong đó X^{12} là nhóm rời chuyển, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [24] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [23].

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{11} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

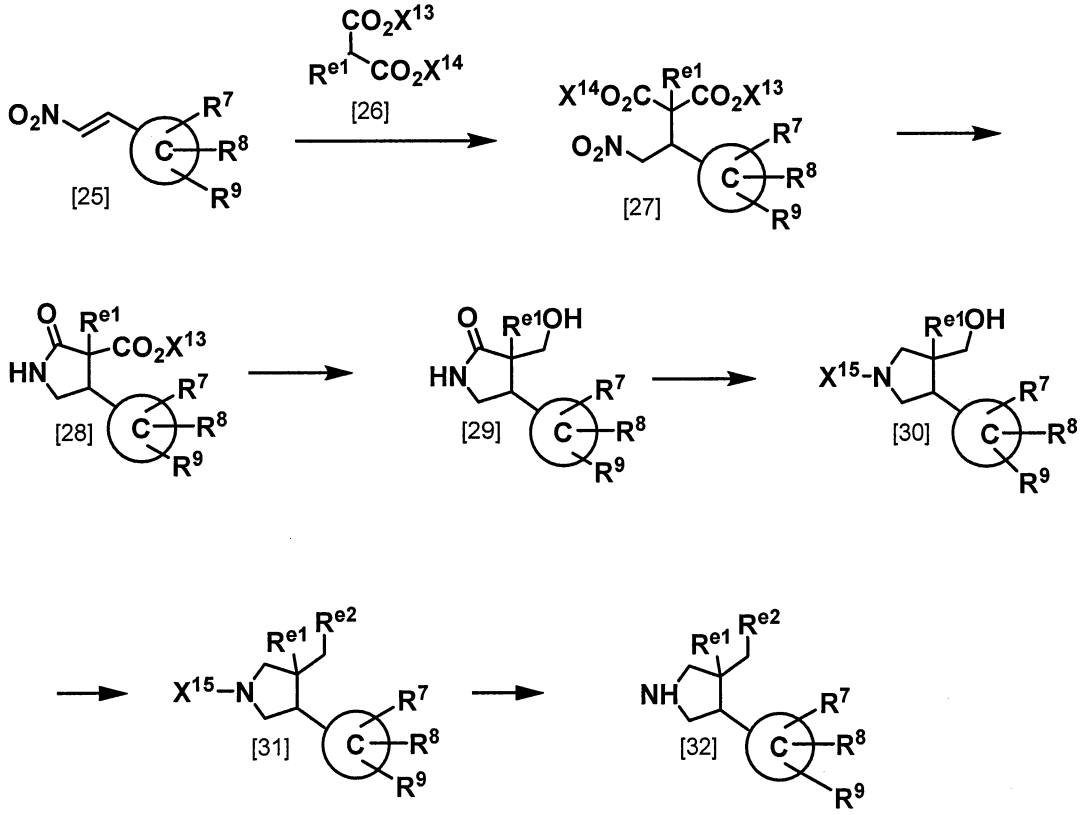
Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{12} có thể là nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo hoặc clo), ví dụ.

Phản ứng của hợp chất [21] với hợp chất [22] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon thơm như toluen, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Bazơ này có thể là kali bis(trimetylsilyl)amit, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [23] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian e-1

[Công thức 22]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [32] (trong đó R^{e1} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy, R^{e2} là nhóm alkoxy, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [25] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) được cho vào phản ứng cộng với hợp chất được có công thức chung [26] (trong đó X^{13} và X^{14} độc lập lẫn nhau là nhóm bảo vệ carboxyl, và ký hiệu còn lại có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) để sản xuất hợp chất được có công thức chung [27] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Tiếp theo, hợp chất [27] được cho vào phản ứng khử và phản ứng đóng vòng để sản xuất hợp chất được có công thức chung [28] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất thu được [28] được cho vào phản ứng khử để sản xuất hợp chất được có công thức chung [29] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất thu được [29] được chuyển hóa thành hợp chất được có công thức chung [30] (trong đó X^{15} là nhóm bảo vệ amino, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Nhóm hydroxy của hợp chất thu được [30] được alkyl hóa để sản xuất hợp chất được có công thức chung [31] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [32] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [31].

Các nhóm bảo vệ carboxyl được thể hiện bằng X^{13} và X^{14} có thể là các nhóm alkyl, ví dụ. Các ví dụ cụ thể bao gồm các nhóm metyl và etyl.

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{15} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Phản ứng cộng của hợp chất [25] với hợp chất [26] có thể được thực hiện như trong phản ứng của hợp chất [3] với hợp chất [4] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây. Tương tự, trong phản ứng này, phản ứng cộng có thể được thực hiện chọn lọc lập thể bằng cách bổ sung chất xúc tác bất đối vào hệ thống phản ứng. Các ví dụ về chất xúc tác bất đối bao gồm 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-(−)-2-(dimetylamino)xyclohexyl]thioure; 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-3-[(1S,2S)-(−)-2-(dimetylamino)xyclohexyl]thioure; và 6'-hydroxyxinconin.

Phản ứng khử và phản ứng đóng vòng của hợp chất [27] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [5] thành hợp chất [6] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây.

Phản ứng khử của hợp chất [28] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như

vậy bao gồm rượu như etanol, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử có thể là natri borohyđrua, ví dụ.

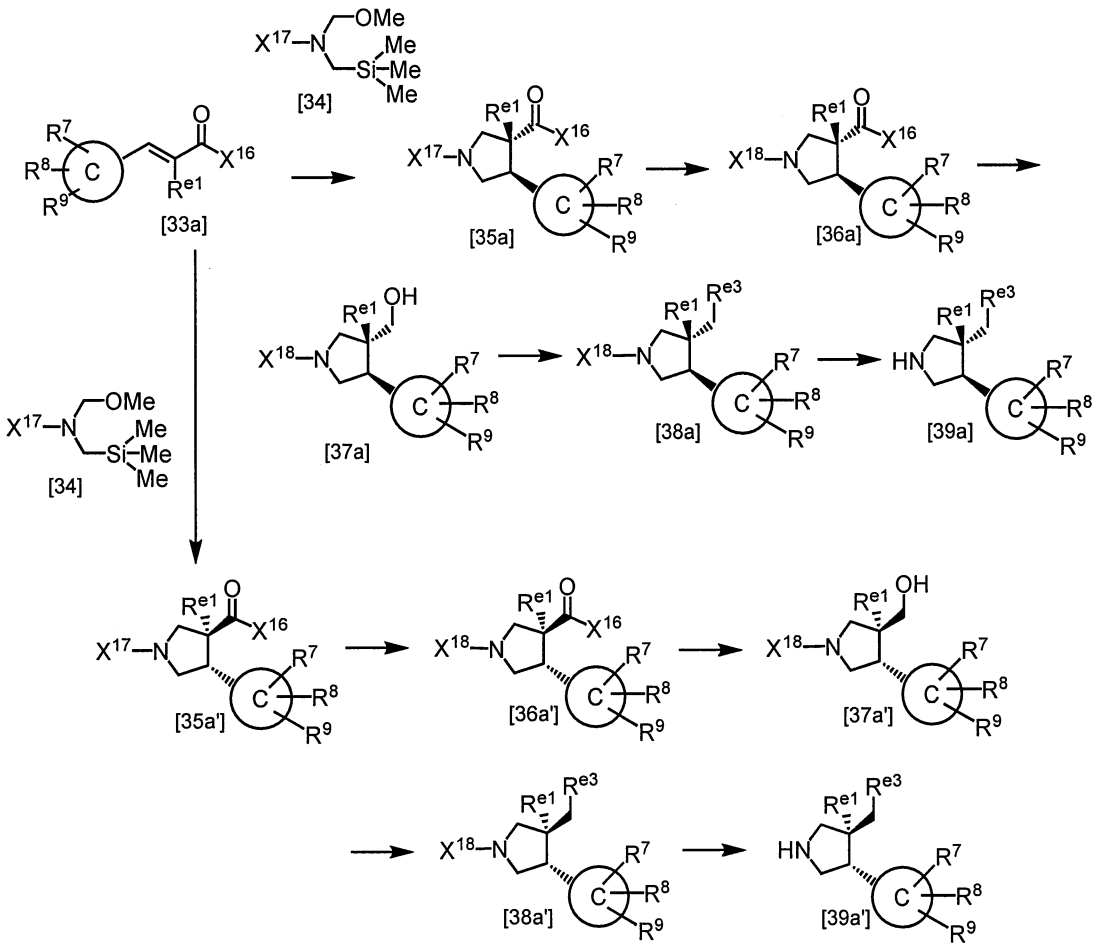
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [29] thành hợp chất [30] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất alkyl hóa, chất khử, và chất cho nhóm bảo vệ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, rượu như metanol, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm trialkyloxoni tetrafloborat như trimetyloxoni tetrafloborat và metyl triflometansulfonat. Các ví dụ về các chất khử bao gồm natri borohyđrua và phức chất boran-pyridin. Chất cho nhóm bảo vệ này có thể là di-t-butyl dicacbonat, ví dụ.

Phản ứng alkyl hóa của nhóm hydroxy trong hợp chất [30] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ và chất alkyl hóa, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm amit như N,N-dimetylformamit, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các bazơ bao gồm natri hyđrua, natri hydroxit, và kali cacbonat. Chất alkyl hóa này có thể là alkyl halua (chẳng hạn, metyl iodua hoặc etyl iodua), ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [31] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [23] trong phương pháp điều chế chất trung gian d được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian e-2a

[Công thức 23]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, các hợp chất có các công thức chung [39a] và [39a'] (trong đó R^{e3} là nguyên tử hydro, nhóm xyano, hoặc nhóm alkoxy, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [33a] (trong đó X^{16} là nhóm trợ giúp không đối xứng, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) phản ứng với hợp chất được có công thức chung [34] (trong đó X^{17} là nhóm bảo vệ amino), hợp chất được có công thức chung [35a] hoặc [35a'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất được có công thức chung [36a] hoặc [36a'] (trong đó X^{18} là nhóm bảo vệ amino khác với X^{17}, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [35a] hoặc [35a'].

Hợp chất được có công thức chung [37a] hoặc [37a'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [36a] hoặc [36a'] tham gia vào phản ứng khử.

Hợp chất được có công thức chung [38a] hoặc [38a'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất thu được [37a] hoặc [37a'].

Hợp chất có công thức [39a] hoặc [39a'] có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [38a] hoặc [38a'].

Các ví dụ về nhóm trợ giúp không đối xứng được thể hiện bằng X^{16} bao gồm 4-benzyl-2-oxazolidinon bất đối, 4-phenyl-2-oxazolidinon bất đối, và 10,2-camphorsultam bất đối.

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{17} có thể là nhóm benzyl, ví dụ.

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{18} có thể là nhóm bảo vệ amino khác với X^{17}, và tốt hơn là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Mỗi Các phản ứng trong phương pháp điều chế chất trung gian e-2 có thể được thực hiện như dưới đây.

Phản ứng của hợp chất [33a] với hợp chất [34] có thể được thực hiện như trong phản ứng của hợp chất [9] với hợp chất [12] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-3 được mô tả trên đây.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [35a] thành hợp chất [36a] hoặc hợp chất [35a'] thành hợp chất [36a'] có thể được thực hiện như trong phản ứng chuyển hóa hợp chất [13] thành hợp chất [14] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-3 được mô tả trên đây.

Phản ứng khử của hợp chất [36a] hoặc [36a'] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm rượu như etanol, ete như tetrahydrofuran, nước, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử có thể là natri borohyđrua, ví dụ.

Khi R^{e3} là nhóm alkoxy, phản ứng chuyển hóa hợp chất [37a] thành hợp chất [38a] hoặc hợp chất [37a'] thành hợp chất [38a'] có thể được thực hiện như trong phản

ứng chuyển hóa hợp chất [30] thành hợp chất [31] trong phương pháp điều chế chất trung gian e-1 được mô tả trên đây.

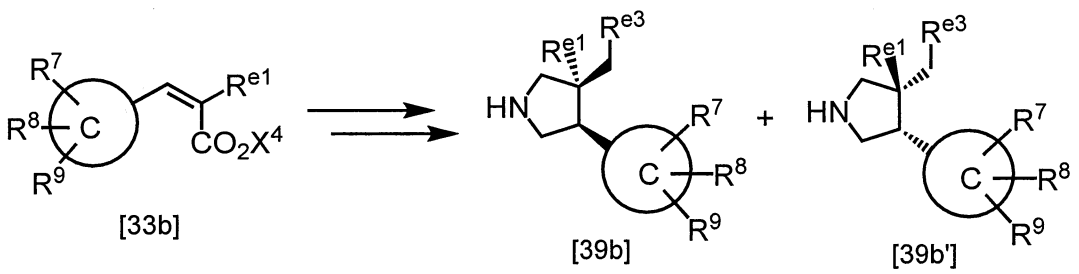
Khi R^{e3} là nhóm xyano, phản ứng chuyển hóa hợp chất [37a] thành hợp chất [38a] hoặc hợp chất [37a'] thành hợp chất [38a'] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của dẫn xuất axit azodicarboxylic,dẫn xuất phosphin, và chất cho nhóm xyano. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, và các hỗn hợp của chúng. Dẫn xuất axit azodicarboxylic này có thể là dietyl azodicarboxylat, ví dụ. Dẫn xuất phosphin này có thể là triphenylphosphin, ví dụ. Chất cho nhóm xyano có thể là axeton xyanohydrin, chẳng hạn.

Khi R^{e3} là nguyên tử hydro, phản ứng chuyển hóa hợp chất [37a] thành hợp chất [38a] hoặc hợp chất [37a'] thành hợp chất [38a'] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của dẫn xuất axit azodicarboxylic,dẫn xuất phosphin, và chất khử oxyt. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, và các hỗn hợp của chúng. Dẫn xuất axit azodicarboxylic này có thể là dietyl azodicarboxylat, ví dụ. Dẫn xuất phosphin này có thể là triphenylphosphin, ví dụ. Chất khử oxyt này có thể là N'-isopropyliden-2-nitrobenzensulfonohydrazua, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [38a] hoặc [38a'] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian e-2b

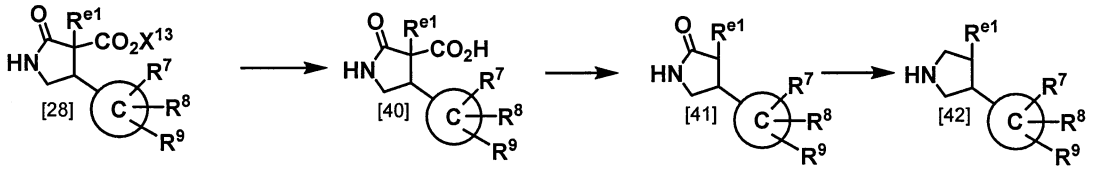
[Công thức 24]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [39b] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) và hợp chất được có công thức chung [39b'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế từ hợp chất được có công thức chung [33b] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây). Cụ thể, nó có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất [33b] như trong phản ứng chuyển hóa hợp chất [33a] thành hợp chất [39a] hoặc hợp chất [39a'] trong phương pháp điều chế chất trung gian e-2a được mô tả trên đây. Khi cần sản xuất có chọn lọc hợp chất [39b] và hợp chất [39b'], nhóm trợ giúp không đối xứng thích hợp có thể được chọn như X^4 của hợp chất [33b]. Theo một cách khác, sau khi hợp chất [39b] và hợp chất [39b'] thu được ở dạng hỗn hợp, mỗi trong số các chất đồng phân lập thể có thể được tách trong bất kỳ bước nào sau đó. Trong trường hợp đó,việc tách này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp phổ biến, ví dụ, sắc ký cột silica gel hoặc sắc ký lỏng.

Phương pháp điều chế chất trung gian e-3

[Công thức 25]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [42] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, chẳng hạn, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [40] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [28] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [41] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất [40] tham gia vào phản ứng tách carboxyl.

Hợp chất [42] có thể thu được bằng cách khử hợp chất [41].

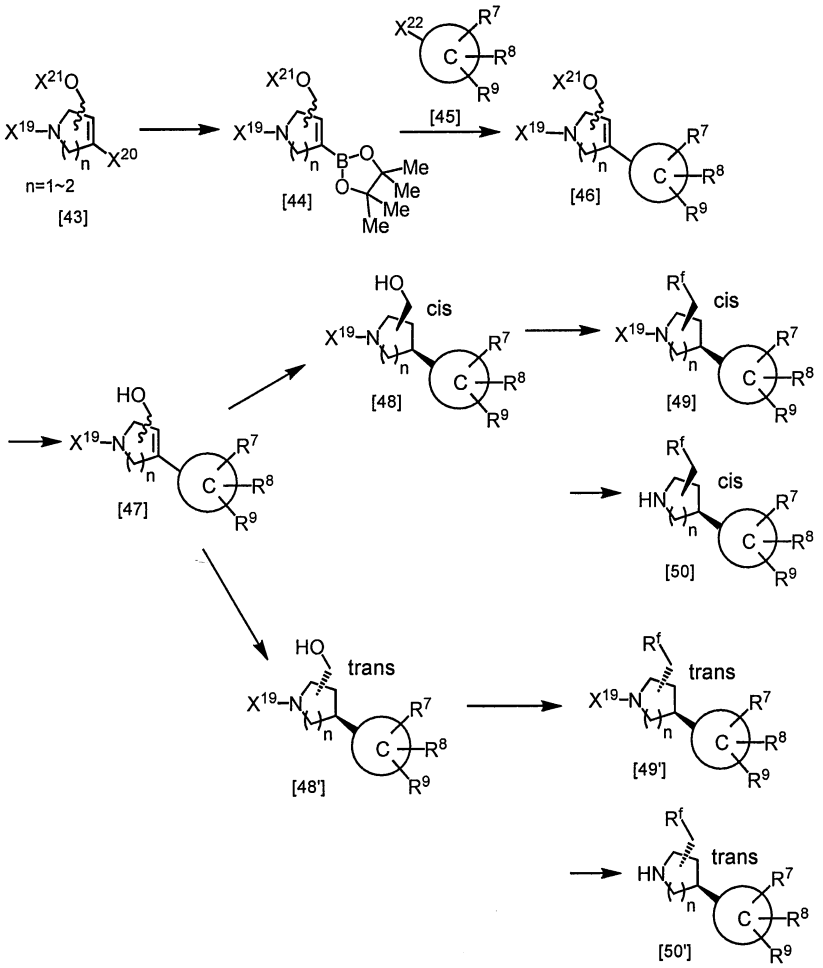
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [28] thành hợp chất [40] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất [8] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1.

Phản ứng tách carboxyl của hợp chất [40] có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon thơm như toluen, amit như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Chất phụ gia phản ứng có thể là axit axetic, chẳng hạn.

Phản ứng khử của hợp chất [41] có thể được thực hiện như trong phản ứng khử của hợp chất [6] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1.

Phương pháp điều chế chất trung gian f

[Công thức 26]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [50] (trong đó R^f là nguyên tử halogen, nhóm xyano, hoặc nhóm alkoxy, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) hoặc công thức chung [50'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách xử lý hợp chất được có công thức chung [43] (trong đó X^{19} là nhóm bảo vệ amino, X^{20} là nhóm rời chuyển, X^{21} là nhóm bảo vệ hydroxy, và n là 1 hoặc 2) bằng chất cho boronic este, hợp chất được có công thức chung [44] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất được có công thức chung [46] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [44] tham gia vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [45] (trong đó X^{22} là nhóm rời chuyển, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [47] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxy của hợp chất thu được [46].

Hợp chất được có công thức chung [48] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) hoặc hợp chất được có công thức chung [48'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách khử mang tính chọn lọc lập thể hợp chất thu được [47].

Hợp chất được có công thức chung [49] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) hoặc hợp chất được có công thức chung [49'] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất thu được [48] hoặc [48'] thành bất kỳ phần tử thế khác nhau nào.

Hợp chất [50] hoặc [50'] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [49] hoặc [49'].

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{19} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{20} có thể là nhóm triflometylsulfonyloxy, ví dụ.

Nhóm bảo vệ hydroxy được thể hiện bằng X^{21} có thể là trialkylsilyl nhóm như nhóm t-butyldimetylsilyl.

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{22} có thể là nguyên tử halogen hoặc nhóm triflometylsulfonyloxy, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [43] thành hợp chất [44] có thể được thực hiện bởi phản ứng với chất cho boronic este trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi, bazơ, và phối tử. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như 1,4-dioxan, amit như N,N-dimetylformamit, hydrocacbon thơm như toluen, rượu như t-butanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, ví dụ. Phối tử có thể là 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, ví dụ. Bazơ này có thể là kali axetat, ví dụ. chất cho boronic este này có thể là bis(pinacolato)diboran, ví dụ.

Phản ứng kết hợp của hợp chất [44] với hợp chất [45] có thể được thực hiện như trong phản ứng ghép đôicủa hợp chất [16] với hợp chất [17] trong phương pháp điều chế chất trung gian c được mô tả trên đây.

Nhóm bảo vệ hydroxy của hợp chất [46] có thể được loại bỏ theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử bảo vệ, ví dụ, phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ bị loại bỏ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, rượu như metanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử bảo vệ có thể là tetra-n-butyl amoni fluorua, ví dụ.

Phản ứng khử mang tính chọn lọc lập thể của hợp chất [47] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của khí hydro và chất xúc tác. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, rượu như metanol, ete

như tetrahydrofuran, este như etyl axetat, và các hỗn hợp của chúng. Về chất xúc tác, chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ, có thể được dùng để thu được dạng cis- như hợp chất [48] (chẳng hạn, dạng (2R,4S)- hoặc dạng (2S,4R)-), và chất xúc tác Crabtree, ví dụ, có thể được dùng để thu được dạng trans- như hợp chất [48'] (chẳng hạn, dạng (2S,4S)- hoặc dạng (2R,4R)-).

Khi R^f là xyano hoặc nhóm alkoxy, phản ứng chuyển hóa hợp chất [48] thành hợp chất [49] hoặc hợp chất [48'] thành hợp chất [49'] có thể được thực hiện như trong phản ứng chuyển hóa hợp chất [37] thành hợp chất [38] hoặc hợp chất [37'] thành hợp chất [38'] được mô tả trong Phương pháp điều chế chất trung gian e-2 nêu trên.

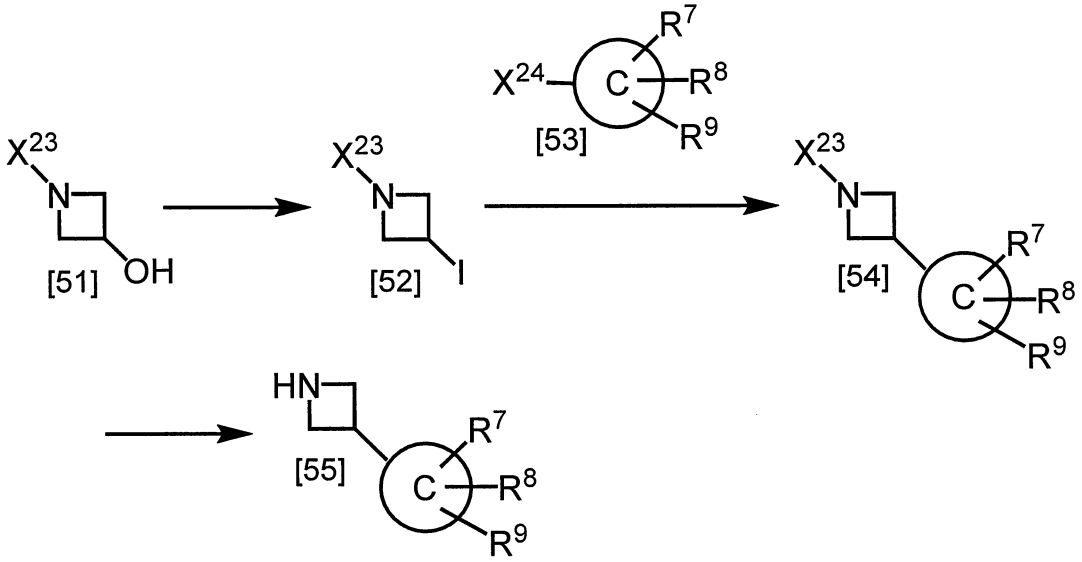
Khi R^f là nguyên tử flo, phản ứng chuyển hóa hợp chất [48] thành hợp chất [49] hoặc hợp chất [48'] thành hợp chất [49'] có thể được thực hiện bởi phản ứng với chất florin hóa trong dung môi thích hợp. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và có thể là hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, ví dụ. Về chất florin hóa, (dietylamino)sulfur triflorua có thể được sử dụng, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [49] hoặc [49'] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Lưu ý rằng khi các hợp chất [48] và [48'] được thu ở dạng hỗn hợp, chúng có thể được tách ra khỏi nhau trong hoặc sau bước này. Việc tách đó có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp phổ biến, ví dụ, sắc ký cột silica gel hoặc sắc ký lỏng.

Phương pháp điều chế chất trung gian g

[Công thức 27]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [55] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách iot hóa hợp chất được có công thức chung [51] (trong đó X^{23} là nhóm bảo vệ amino), hợp chất được có công thức chung [52] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất được có công thức chung [54] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [52] tham gia vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [53] (trong đó X^{24} là nhóm rời chuyển, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất [55] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [54].

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{23} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{24} có thể là nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử brom), ví dụ.

Phản ứng iot hóa của hợp chất [51] thành hợp chất [52] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của iot. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm

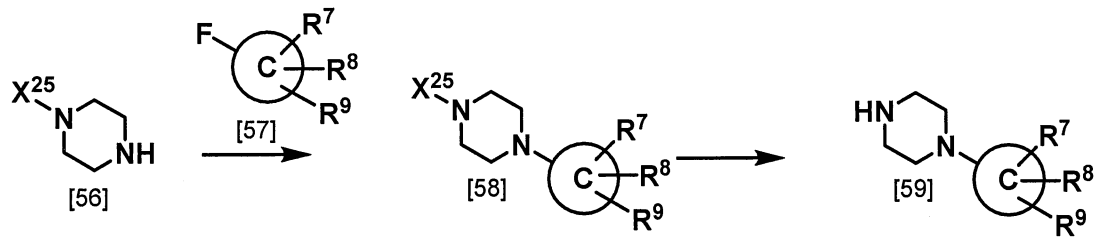
hydrocacbon thơm như toluen, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, và các hỗn hợp của chúng. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Các ví dụ về các chất phụ gia phản ứng bao gồm triphenylphosphin và imidazol.

Phản ứng kết hợp của hợp chất [52] với hợp chất [53] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của thuốc tử kẽm và chất xúc tác paladi, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm amit như dimetylaxetamit, hydrocacbon thơm như toluen, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các thuốc tử kẽm bao gồm bột kẽm và kẽm clorua (II). Chất xúc tác paladi có thể là sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, ví dụ. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung để thúc đẩy phản ứng. Chất phụ gia phản ứng có thể là đồng iodua, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [54] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian h

[Công thức 28]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [59] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [56] (trong đó X^{25} là nhóm bảo vệ amino) vào phản ứng thế với hợp chất được có công thức chung [57] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), hợp chất được có

công thức chung [58] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất [59] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [58].

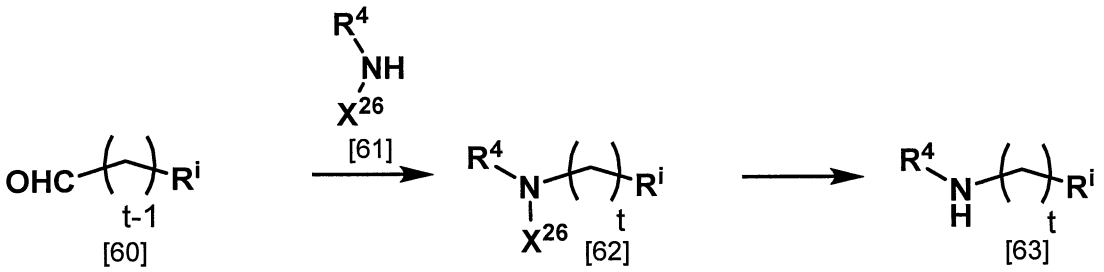
Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{25} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Phản ứng thế của hợp chất [56] với hợp chất [57] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm amit như N-metylpyrolidon, nitril như axetonitril, ete như 1,4-dioxan, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng. Bazơ này có thể là kali cacbonat, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [58] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian i

[Công thức 29]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất trong đó R^3 là nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl tùy ý được thế, hoặc nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, và R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, mà hợp chất được có công thức chung [63] (trong đó R^i là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế, và t là số nguyên từ 1 đến 3), có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [60] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng khử tạo nhóm amin

với hợp chất được có công thức chung [61] (trong đó X^{26} là nhóm bảo vệ amino hoặc hydro, và ký hiệu còn lại có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây), hợp chất được có công thức chung [62] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất [63] có thể thu được bằng cách sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [62], như được yêu cầu.

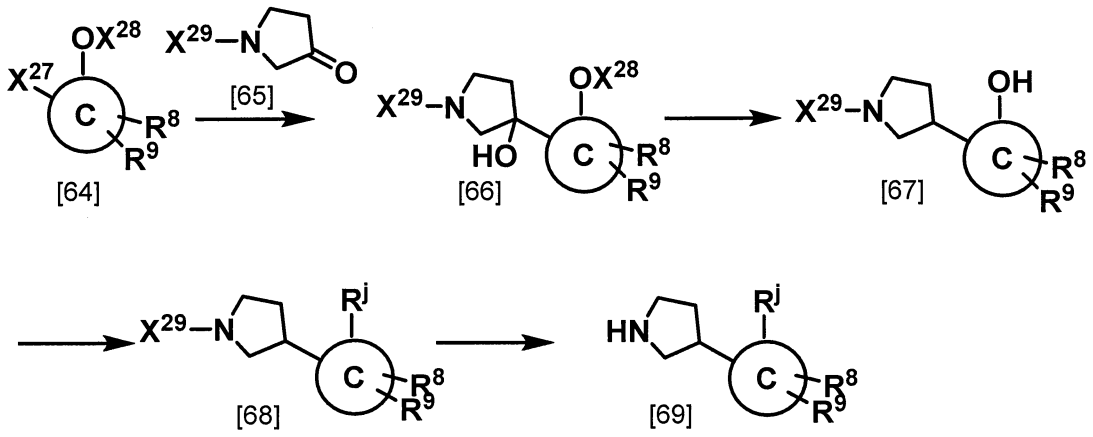
Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{26} có thể là nhóm benzyl, ví dụ.

Phản ứng khử tạo nhóm amin của hợp chất [60] với hợp chất [61] có thể được thực hiện như trong phản ứng amin hóa khử của hợp chất [a] với hợp chất [b] hoặc [c] trong phương pháp tổng hợp A-1 được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [62] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian j

[Công thức 30]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [69] (trong đó R^j là nhóm alkoxy tùy ý được thế, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [64] (trong đó X^{27} là nhóm rời chuyển, X^{28} là nhóm bảo vệ hydroxy, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây)được phản ứng với hợp chất được có công thức chung [65] (trong đó

X^{29} là nhóm bảo vệ amino) để thu được hợp chất được có công thức chung [66] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [67] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất [66].

Hợp chất được có công thức chung [68] (trong đó R^j là nhóm alkoxy tùy ý được thế, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách alkylating nhóm hydroxy của hợp chất [67].

Hợp chất [69] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [68].

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{27} có thể là nguyên tử halogen, ví dụ.

Nhóm bảo vệ hydroxy được thể hiện bằng X^{28} tốt hơn là nhóm benzyl.

Nhóm bảo vệ amino được thể hiện bằng X^{29} có thể là t-butoxycacbonyl hoặc nhóm benzyl, ví dụ.

Phản ứng của hợp chất [64] với hợp chất [65] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất kim loại hóa. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo như hexan, và các hỗn hợp của chúng. Chất kim loại hóa có thể là n-butyllithi, ví dụ.

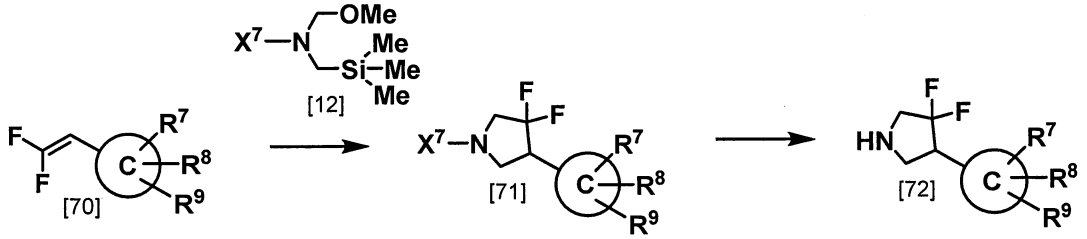
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [66] thành hợp chất [67] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của trialkylsilan, axit, hydro, và chất xúc tác paladi. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Trialkylsilan có thể là trietylsilan, ví dụ. Axit có thể là axit trifloaxetic, ví dụ. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ.

Phản ứng alkyl hóa của nhóm hydroxy của hợp chất [67] có thể được thực hiện như trong alkylation phản ứng của hợp chất [30] trong phương pháp điều chế chất trung gian e-1 được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [68] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian k

[Công thức 31]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [72] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [71] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất được có công thức chung [70] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) với hợp chất được có công thức chung [12] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây).

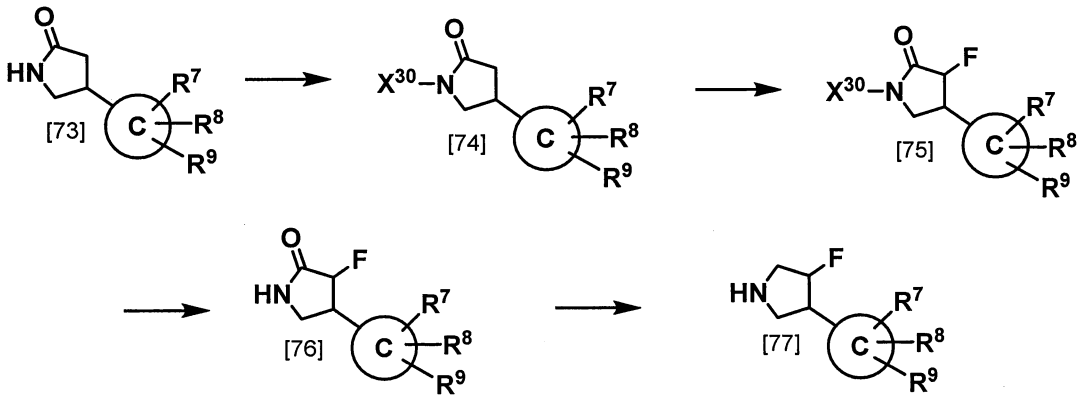
Hợp chất [72] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [71].

Phản ứng của hợp chất [70] với hợp chất [12] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, hydrocacbon thơm như toluen, nitril như axetonitril, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Axit này có thể là axit trifloaxetic, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [72] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian l

[Công thức 32]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [77] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Bằng cách bảo vệ nhóm lactam của hợp chất được có công thức chung [73] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây), hợp chất được có công thức chung [74] (trong đó X^{30} là nhóm bảo vệ lactam, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được.

Hợp chất được có công thức chung [75] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách florin hóa hợp chất [74].

Hợp chất được có công thức chung [76] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ lactam của hợp chất thu được [75].

Hợp chất [77] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [76] tham gia vào phản ứng khử.

Nhóm bảo vệ lactam được thể hiện bằng X^{30} có thể là nhóm t-butoxycacbonyl, ví dụ.

Phản ứng đưa nhóm bảo vệ lactam vào hợp chất [73] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất cho của nhóm bảo vệ lactam. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm nitril như axetonitril, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, hydrocacbon thơm như toluen, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Chất cho nhóm bảo vệ có thể là di-

t-butyl dicacbonat, ví dụ. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung vào để thúc đẩy phản ứng. Chất phụ gia phản ứng có thể là 4-dimetylaminopyridin, ví dụ.

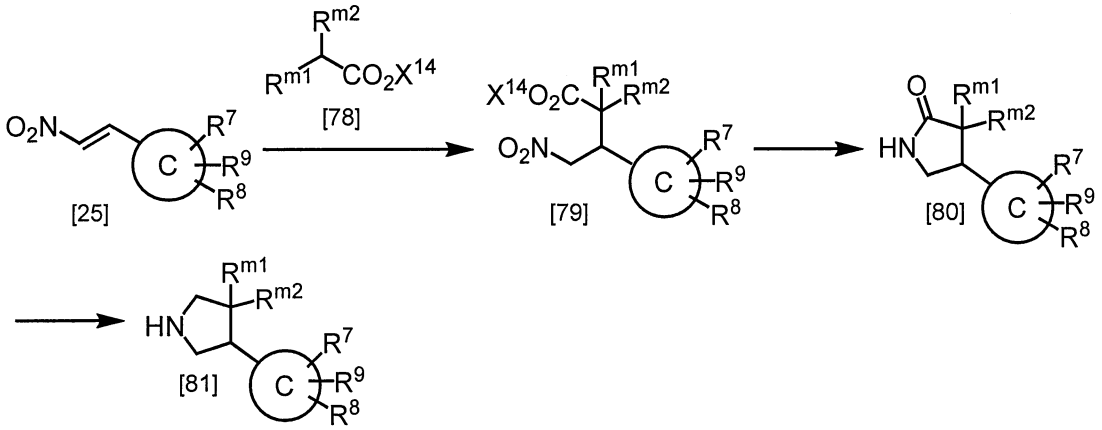
Phản ứng florin hóa của hợp chất [74] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất florin hóa và bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, và các hỗn hợp của chúng. Chất florin hóa có thể là N-flobenzensulfonimit, ví dụ. Bazơ này có thể là lithi bis(trimetylsilyl)amit, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [75] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phản ứng khử của hợp chất [76] có thể được thực hiện như trong phản ứng khử của hợp chất [6] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1.

Phương pháp điều chế chất trung gian m

[Công thức 33]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [81] (trong đó R^{m1} và R^{m2} độc lập lẫn nhau là alkyl hoặc nhóm alkoxyalkyl) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [79] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [25] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô

tả trên đây) vào phản ứng cộng với hợp chất được có công thức chung [78] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [80] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất [79] tham gia vào phản ứng khử và phản ứng đóng vòng.

Hợp chất được có công thức chung [81] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [80] tham gia vào phản ứng khử.

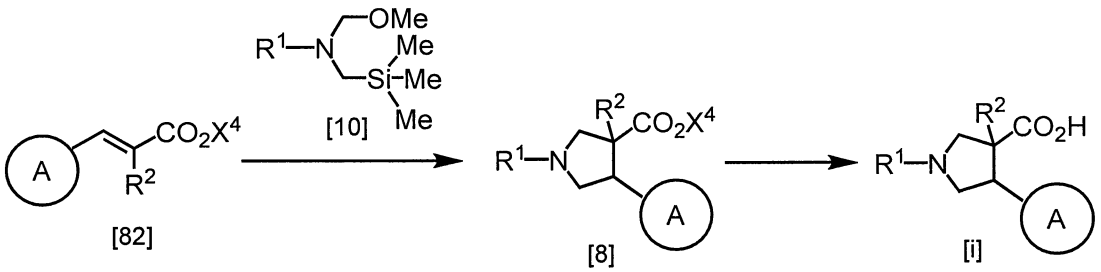
Phản ứng cộng của hợp chất [25] với hợp chất [78] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất alkyl hóa và bazơ, ví dụ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo như hexan, và các hỗn hợp của chúng. Chất alkyl hóa có thể là etyl isobutyrat, ví dụ. Bazơ này có thể là lithi diisopropylamit, ví dụ.

Phản ứng khử và phản ứng đóng vòng của hợp chất [79] có thể được thực hiện như trong phản ứng đóng vòng của hợp chất [5] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây.

Phản ứng khử của hợp chất [80] có thể được thực hiện như trong phản ứng khử của hợp chất [6] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian n

[Công thức 34]



Hợp chất [i] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả nêu trên còn có thể được điều chế như dưới đây, ví dụ.

Hợp chất được có công thức chung [8] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất

được có công thức chung [82] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) với hợp chất được có công thức chung [10] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây).

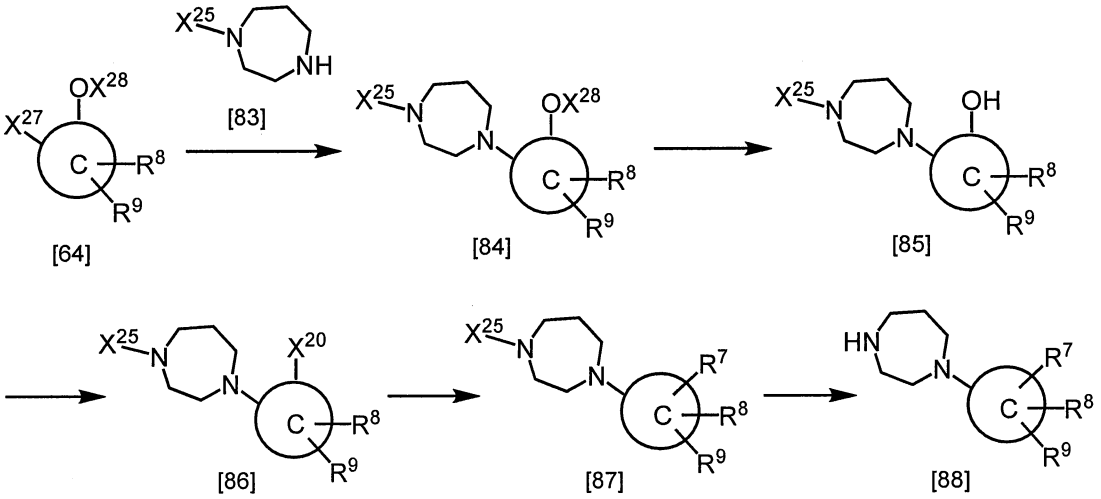
Hợp chất [i] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl của hợp chất thu được [8].

Phản ứng của hợp chất [82] với hợp chất [10] có thể được thực hiện như trong phản ứng của hợp chất [9] với hợp chất [10] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-2 được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ carboxyl từ hợp chất [8] để tạo thành hợp chất [i] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [8] thành hợp chất [i] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-1 được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian o

[Công thức 35]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [88] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [84] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [64] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [83] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [85] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxy của hợp chất thu được [84].

Hợp chất được có công thức chung [86] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất thu được [85] thành nhóm rời chuyển (chẳng hạn, nhóm triflometansulfonyloxy).

Hợp chất được có công thức chung [87] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất thu được [86] với hợp chất axit boronic mong muốn hoặc este của nó.

Hợp chất được có công thức chung [88] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [87].

Phản ứng kết hợp của hợp chất [64] với hợp chất [83] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [a] thành hợp chất [Ic] trong phương pháp tổng hợp A-3 được mô tả trên đây.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [84] thành hợp chất [85] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của hydro và chất xúc tác paladi. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, este như etyl axetat, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác paladi được hỗ trợ trên cacbon hoạt tính, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [85] thành hợp chất [86] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, ví dụ, bằng cách phản ứng với axit anhydrit trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, nitril như axetonitril, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về

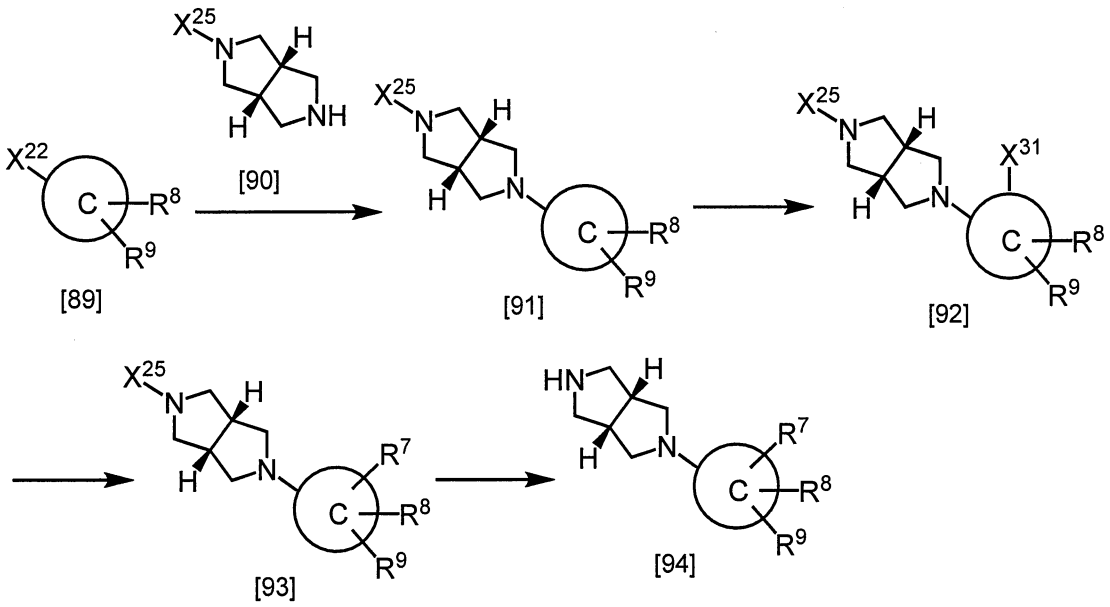
các bazơ bao gồm amin như diisopropyletylamin và cacbonat kim loại kiềm như kali cacbonat. Axit anhydrit có thể là triflometansulfonic anhydrit.

Bước chuyển hóa hợp chất [86] thành hợp chất [87] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, ví dụ, bằng cách phản ứng với hợp chất axit boronic mong muốn hoặc este của nó trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như 1,4-dioxan, amit như N,N-dimetylformamit, hydrocacbon thơm như toluen, rượu như t-butanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi có thể là sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan, ví dụ. Bazơ này có thể là natri cacbonat hoặc kali axetat, ví dụ.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [87] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian p

[Công thức 36]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [94] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [91] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [89] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng kết hợp với hợp chất được có công thức chung [90] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [92] (trong đó X^{31} là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách halogen hóa hợp chất thu được [91].

Hợp chất được có công thức chung [93] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất thu được [92] với hợp chất axit boronic mong muốn hoặc este của nó.

Hợp chất được có công thức chung [94] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [93].

Phản ứng kết hợp của hợp chất [89] với hợp chất [90] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [a] thành hợp chất [Ic] trong phương pháp tổng hợp A-3 được mô tả trên đây.

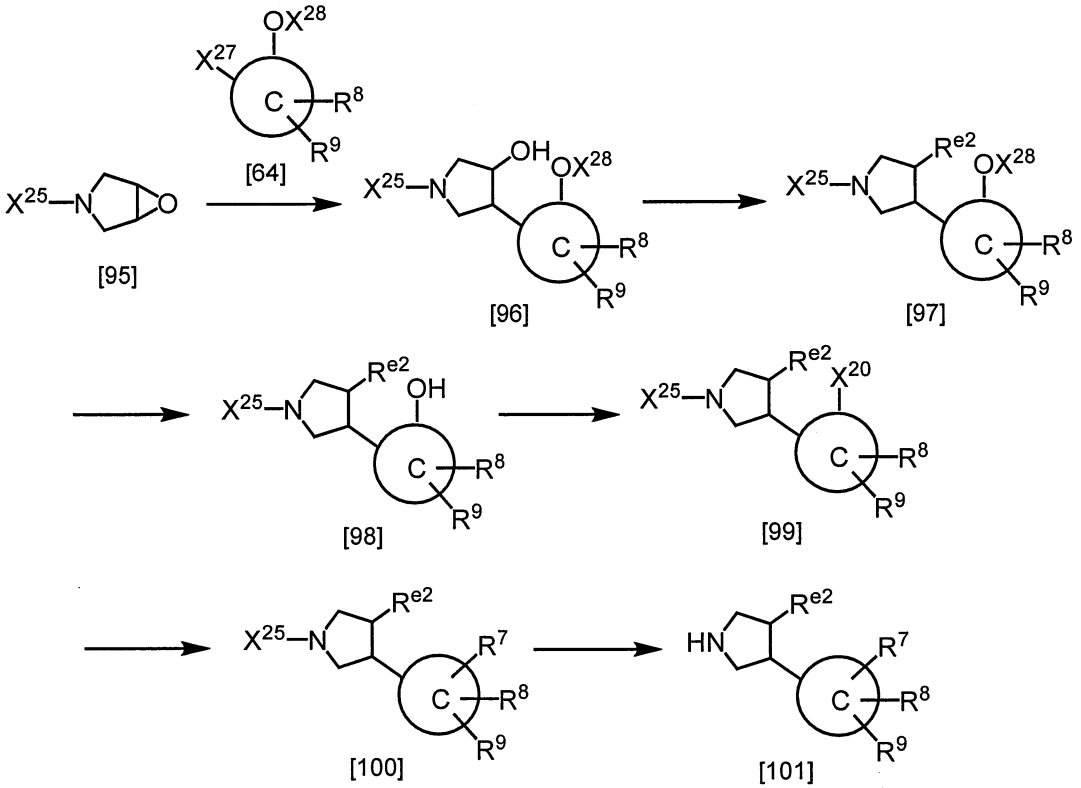
Phản ứng halogen hóa của hợp chất [91] thành hợp chất [92] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, bằng cách phản ứng với chất halogen hóa trong dung môi thích hợp. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Chất halogen hóa này có thể là N-bromsuxinimit, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [92] thành hợp chất [93] bằng cách phản ứng với hợp chất axit boronic mong muốn hoặc este của nó có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [86] thành hợp chất [87] trong phương pháp điều chế chất trung gian o được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [93] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian q

[Công thức 37]



Trong số các hợp chất [j] được dùng trong phương pháp tổng hợp B được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [101] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [96] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất được có công thức chung [95] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) với hợp chất được có công thức chung [64] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Hợp chất được có công thức chung [97] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất thu được [96].

Hợp chất được có công thức chung [98] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxy của hợp chất thu được [97].

Hợp chất được có công thức chung [99] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất thu được [98] thành nhóm rời chuyển.

Hợp chất được có công thức chung [100] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất thu được [99] với hợp chất axit boronic mong muốn hoặc este của nó.

Hợp chất được có công thức chung [101] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [100].

Phản ứng của hợp chất [95] với hợp chất [64] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất kim loại hóa. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo như hexan, và các hỗn hợp của chúng. Chất kim loại hóa có thể là isopropylmagie bromua, ví dụ. Trong phản ứng này, chất phụ gia phản ứng có thể được bổ sung để thúc đẩy phản ứng. Chất phụ gia phản ứng có thể là đồng iodua, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [96] thành hợp chất [97] có thể được thực hiện như trong phản ứng chuyển hóa hợp chất [30] thành hợp chất [31] trong phương pháp điều chế chất trung gian e-1 được mô tả trên đây.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [97] thành hợp chất [98] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [84] thành hợp chất [85] trong phương pháp điều chế chất trung gian o được mô tả trên đây.

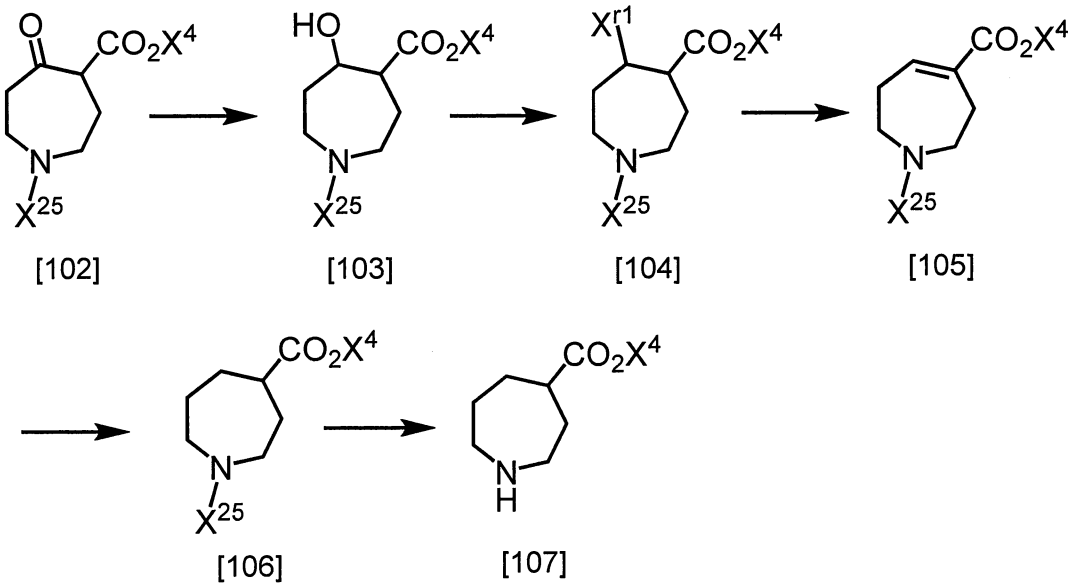
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [98] thành hợp chất [99] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [85] thành hợp chất [86] trong phương pháp điều chế chất trung gian o được mô tả trên đây.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [99] thành hợp chất [100] có thể được thực hiện như trong phản ứng từ hợp chất [86] thành hợp chất [87] trong phương pháp điều chế chất trung gian o được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [100] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian r

[Công thức 38]



Ví dụ về chất thô 340 có thể được điều chế như dưới đây theo sơ đồ được thể hiện trên đây, ví dụ.

Hợp chất được có công thức chung [103] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất [102] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng khử.

Hợp chất được có công thức chung [104] (trong đó X^{r1} là nhóm rời chuyển, và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất thu được [103].

Hợp chất được có công thức chung [105] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất thu được [104].

Hợp chất được có công thức chung [106] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [105] tham gia vào phản ứng khử.

Hợp chất được có công thức chung [107] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [106].

Nhóm rời chuyển được thể hiện bằng X^{r1} có thể là nhóm metylsulfonyloxy, ví dụ.

Phản ứng khử của hợp chất [102] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, bằng cách phản ứng với chất khử trong dung môi thích hợp. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, nước, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử có thể là natri borohyđrua, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [103] thành hợp chất [104] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất sulfonyl hóa và bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, nitril như axetonitril, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, và các hỗn hợp của chúng. Chất sulfonyl hóa có thể là metansulfonyl clorua, ví dụ. Bazơ có thể là diisopropyletylamin, ví dụ.

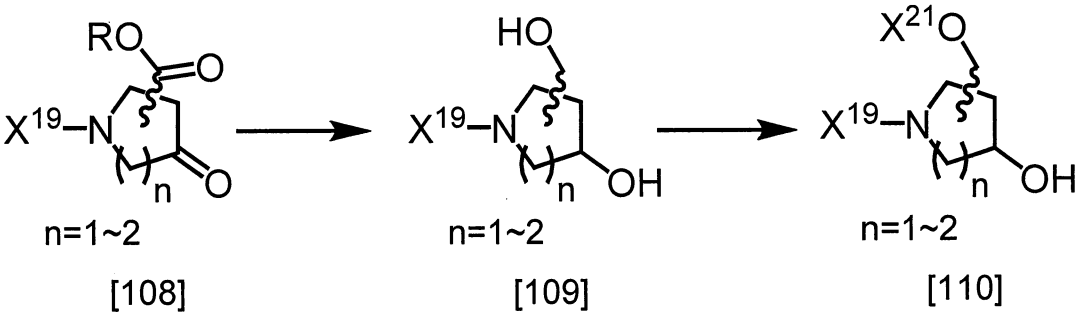
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [104] thành hợp chất [105] có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, nitril như axetonitril, hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Bazơ này có thể là 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen, ví dụ.

Phản ứng xúc tác hydro hóa của hợp chất [105] có thể được thực hiện như trong phản ứng xúc tác hydro hóa của hợp chất [18] trong phương pháp điều chế chất trung gian c được mô tả trên đây.

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [106] có thể được thực hiện như trong phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ amino của hợp chất [2] trong phương pháp điều chế chất trung gian a được mô tả trên đây.

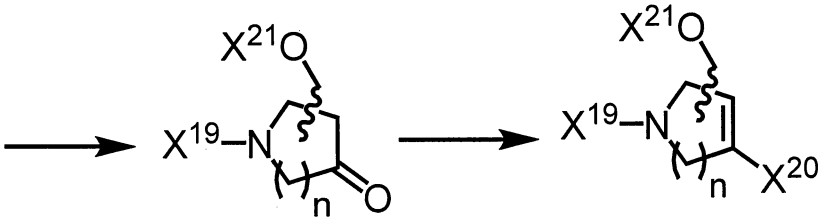
Phương pháp điều chế chất trung gian s

[Công thức 39]



n=1~2 n=1~2 n=1~2

[108] [109] [110]



[111] [43]

Hợp chất được có công thức chung [43] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) trong phương pháp điều chế chất trung gian f được mô tả nêu trên có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [109] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất [108] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng khử.

Hợp chất được có công thức chung [110] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất thu được [109].

Hợp chất được có công thức chung [111] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất thu được [110] tham gia vào phản ứng oxy hóa.

Hợp chất được có công thức chung [43] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa hợp chất thu được [111].

Phản ứng khử của hợp chất [108] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi

như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử có thể là natri borohyđrua hoặc lithi borohyđrua, ví dụ.

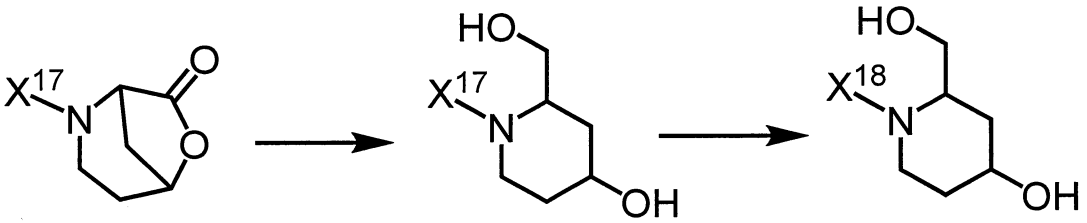
Phản ứng chuyển hóa hợp chất [109] thành hợp chất [110] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ. Ví dụ, việc chuyển hóa thành hợp chất chứa nhóm trialkylsilyl như X^{21} có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của silylating agent và bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, nitril như axetonitril, amit như N,N-dimetylformamit, ete như tetrahydrofuran, và các hỗn hợp của chúng. Chất silyl hóa này có thể là t-butyldimetylsilyl clorua, ví dụ.

Phản ứng oxy hóa của hợp chất [110] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất phản ứng gốc và chất oxy hóa. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm hydrocacbon béo được halogen hóa như metylen clorua, nitril như axetonitril, nước, và các hỗn hợp của chúng. Chất phản ứng gốc này có thể là 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl, ví dụ. Chất oxy hóa có thể là axit tricloisocyanuric hoặc axit meta-clobenzoic, ví dụ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [111] thành hợp chất [43] có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất sulfonyl hóa và bazơ. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, và các hỗn hợp của chúng. Chất sulfonyl hóa có thể là N-phenylbis(triflometansulfonimit), ví dụ. Bazơ này có thể là natri bis(trimetylsilyl)amit, ví dụ.

Phương pháp điều chế chất trung gian t

[Công thức 40]



[112] [113] [114]

Trong số các hợp chất được có công thức chung [109] trong phương pháp điều chế chất trung gian s được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [114] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [113] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách cho hợp chất được có công thức chung [112] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) vào phản ứng khử.

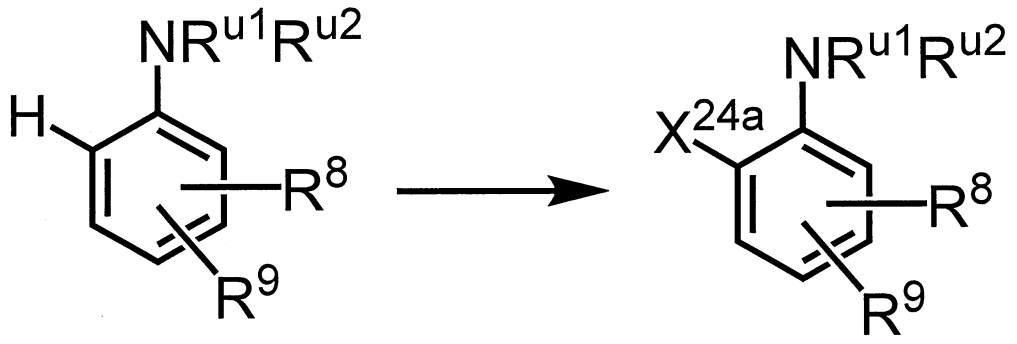
Hợp chất được có công thức chung [114] (trong đó kỹ hiệu có ý nghĩa giống như ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm bảo vệ amino của hợp chất thu được [113].

Phản ứng khử của hợp chất [112] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất khử. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, và các hỗn hợp của chúng. Chất khử có thể là natri borohyđrua hoặc lithi borohyđrua, chẳng hạn.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất [113] thành hợp chất [114] có thể được thực hiện như trong phản ứng chuyển hóa hợp chất [13] thành hợp chất [14] trong phương pháp điều chế chất trung gian b-3 được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế chất trung gian u

[Công thức 41]



[115] [116]

Trong số các hợp chất được thể hiện bằng [53] trong phương pháp điều chế chất trung gian g được mô tả trên đây, hợp chất được có công thức chung [116] (trong đó X^{24a} là nguyên tử halogen; R^{u1} là nhóm alkyl tùy ý được thế, và R^{u2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, hoặc R^{u1} và R^{u2} được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành tùy ý được thế nitrogen-chứa dị vòng béo; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể được điều chế, ví dụ, như dưới đây.

Hợp chất được có công thức chung [116] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây) có thể thu được bằng cách halogen hóa hợp chất được có công thức chung [115] (trong đó các ký hiệu có cùng ý nghĩa như các ký hiệu được mô tả trên đây).

Phản ứng halogen hóa của hợp chất [115] có thể được thực hiện theo phương pháp truyền thống, bằng cách phản ứng với chất halogen hóa trong dung môi thích hợp. Dung môi này có thể là bất kỳ dung môi nào mà không cản trở phản ứng, và các ví dụ về các dung môi như vậy bao gồm ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, và các hỗn hợp của chúng. Chất halogen hóa có thể là N-bromsuxinimit, ví dụ.

Các hợp chất chất thô để dùng trong các phương pháp được mô tả trên đây có thể được điều chế như trong các phương pháp hiện có và/hoặc các phương pháp được mô tả sau đây trong các ví dụ.

Lưu ý rằng việc đưa các nhóm bảo vệ vào các nhóm chức năng và việc loại bỏ các nhóm bảo vệ nhóm chức năng có thể được thực hiện bằng việc tham chiếu đến các phương pháp hiện có (chẳng hạn, "Protective groups in organic synthesis" (bởi Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts)).

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trên đây ngoài ra có thể chuyển hóa cấu trúc thành các hợp chất đích hoặc các chất trung gian khác, sử dụng các phương pháp được mô tả sau đây trong các ví dụ và/hoặc các phương pháp hiện có, hoặc sự kết hợp của chúng. Các ví dụ cụ thể bao gồm các phương pháp dưới đây.

(1) Chuyển hóa nhóm alkoxycacbonyl hoặc tương tự thành nhóm carboxy

Nhóm alkoxycacbonyl có thể được chuyển hóa thành nhóm carboxyl tương ứng bằng cách thủy phân với hydroxit bazơ kim loại kiềm như natri hydroxit hoặc kali hydroxit; nhóm benzyloxycacbonyl có thể được chuyển hóa thành nhóm carboxyl tương ứng bằng cách thủy phân thông qua việc xử lý bằng paladi cacbon trong môi trường hydro; hoặc nhóm t-butoxycacbonyl có thể được chuyển hóa thành nhóm carboxyl tương ứng bằng cách xử lý bằng axit như axit clohydric hoặc axit trifloaxetic.

(2) Chuyển hóa nhóm carboxyl thành nhóm carbamoyl

Nhóm carboxyl có thể được chuyển hóa thành nhóm carbamoyl tương ứng, ví dụ, bằng cách phản ứng nhóm carboxyl hoặc muối của nó với amin với sự có mặt của chất làm ngưng tụ, hoặc bằng cách chuyển hóa nhóm carboxyl hoặc muối của nó thành axyl halua, và sau đó phản ứng sản phẩm thu được với amin.

(3) Chuyển hóa nhóm xyano thành nhóm tetrazolyl

Nhóm xyano có thể được chuyển hóa thành nhóm tetrazolyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm xyano với tributyltin azit.

(4) Chuyển hóa nhóm xyano thành nhóm oxadiazolyl

Nhóm xyano có thể được chuyển hóa thành nhóm oxadiazolyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm xyano với hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ, ví dụ, và sau đó phản ứng sản phẩm của phản ứng với 1,1'-cacbonyldiimidazol.

(5) Chuyển hóa nhóm amino thành nhóm carbamoylamino

Nhóm amino có thể được chuyển hóa thành nhóm carbamoylamino tương ứng bằng cách phản ứng nhóm amino với isoxyanat mong muốn, hoặc bằng cách phản ứng nhóm amino với carbamoyl halua mong muốn.

(6) Chuyển hóa nhóm amino thành nhóm sulfonylamino

Nhóm amino có thể được chuyển hóa thành nhóm sulfonylamino tương ứng bằng cách phản ứng nhóm amino với sulfonyl halua mong muốn.

(7) Chuyển hóa nhóm amino thành nhóm aminosulfonylamino

Nhóm amino có thể được chuyển hóa thành nhóm aminosulfonylamino tương ứng bằng cách phản ứng nhóm amino với aminosulfonyl halua mong muốn.

(8) Chuyển hóa nhóm hydroxy thành nguyên tử halogen

Nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nguyên tử halogen tương ứng bằng cách phản ứng nhóm hydroxy với chất florin hóa như (dietylamino)sulfur triflorua hoặc chất clorin hóa như thionyl clorua, ví dụ.

(9) Chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm xyano

Nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nhóm xyano tương ứng bằng cách phản ứng nhóm hydroxyl với axeton xyanohydrin, ví dụ.

(10) Chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm alkoxy

Nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nhóm alkoxy tương ứng bằng cách phản ứng nhóm hydroxy với chất alkyl hóa mong muốn với sự có mặt của bazơ. Theo một cách khác, nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nhóm alkoxy tương ứng bằng cách phản ứng nhóm hydroxy với rượu mong muốn với sự có mặt của dietyl azodicarboxylat.

(11) Chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm aryl

Nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nhóm aryl tương ứng bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm rời chuyển (chẳng hạn, nhóm triflometylsulfonyloxy) theo phương pháp truyền thống, và sau đó ghép đôi sản phẩm thu được với aryl halua mong muốn hoặc tương tự.

(12) Chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm hydroxymetyl

Nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxymetyl bằng cách khử nhóm formyl bằng natri borohyđrua hoặc tương tự.

(13) Chuyển hóa nguyên tử halogen thành nhóm xycloalkyl

Nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm xycloalkyl tương ứng bằng cách ghép đôi hợp chất chứa nguyên tử halogen với axit xycloalkylboronic hoặc xycloalkenyl boronic este, ví dụ, tiếp theo bằng cách khử bằng hydro và paladi cacbon, ví dụ. Theo một cách khác, nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm xycloalkyl tương ứng bằng cách phản ứng hợp chất chứa nguyên tử halogen với alkyl lithi hoặc tương tự, và phản ứng sản phẩm của phản ứng với tương ứng xycloalkanon hoặc tương tự, và sau đó khử nhóm hydroxy được điều chế bằng trialkylsilan hoặc tương tự với sự có mặt của axit.

(14) Chuyển hóa nhóm cacbonyl thành nhóm amino

Nhóm cacbonyl có thể được chuyển hóa thành nhóm amino bằng cách phản ứng nhóm cacbonyl với amin mong muốn với sự có mặt của chất khử.

(15) Chuyển hóa nguyên tử halogen thành nhóm alkyl

Nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm alkyl tương ứng bằng cách ghép đôi hợp chất chứa nguyên tử halogen với dẫn xuất axit alkylboronic hoặc dẫn xuất alkenyl axit boronic, ví dụ, tiếp theo bằng cách khử bằng hydro và paladi cacbon, ví dụ. Theo một cách khác, nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm alkyl tương ứng bằng cách phản ứng hợp chất chứa nguyên tử halogen với alkyl lithi hoặc tương tự, và phản ứng sản phẩm của phản ứng với tương ứng alkanon hoặc tương tự, và sau đó khử nhóm hydroxy điều chế được bằng trialkylsilan hoặc tương tự với sự có mặt của axit.

(16) Chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm alkyl dihalua

Nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm alkyl dihalua tương ứng bằng cách phản ứng nhóm formyl này với chất florin hóa như bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua, ví dụ.

(17) Chuyển hóa nhóm sulfit thành nhóm sulfonyl

Nhóm sulfit có thể được chuyển hóa thành nhóm sulfonyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm sulfit này với chất oxy hóa như Oxon, ví dụ.

(18) Chuyển hóa hydroxymetyl nhóm thành nhóm carboxy

Nhóm hydroxyalkyl có thể được chuyển hóa thành nhóm carboxyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm hydroxyalkyl này với chất oxy hóa.

(19) Chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm xycloalkyl

Nhóm hydroxy có thể được chuyển hóa thành nhóm xycloalkyl tương ứng bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy thành nhóm rời chuyển (chẳng hạn, nhóm triflometylsulfonyloxy), ghép đôi sản phẩm thu được với dẫn xuất axit xycloalkenylboronic hoặc tương tự, và sau đó khử nhóm alkenyl này với hydro và paladi cacbon, ví dụ.

(20) Chuyển hóa nhóm carbamoyl thành nhóm xyano

Nhóm carbamoyl có thể được chuyển hóa thành nhóm xyano tương ứng bằng cách phản ứng nhóm carbamoyl với chất chống hydrat hóa như xyanuric clorua, ví dụ.

(21) Chuyển hóa nhóm alkoxycacbonylalkynyl thành nhóm 3-hydroxyisoxazolyl

Nhóm alkoxycacbonylalkynyl có thể được chuyển hóa thành nhóm 3-hydroxyisoxazolyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm alkoxycacbonylalkynyl này với hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của bazơ.

(22) Chuyển hóa nhóm cacbonyl thành nhóm hydroxy

Nhóm cacbonyl có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxy bằng cách khử nhóm cacbonyl bằng natri borohyđrua hoặc tương tự.

(23) Chuyển hóa nhóm carboxyl thành nhóm hydroxymetyl

Nhóm carboxyl có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxymetyl bằng cách kích hoạt nhóm carboxyl bằng isobutyl cloformat hoặc tương tự, và sau đó khử sản phẩm thu được bằng natri borohyđrua hoặc tương tự. Theo một cách khác, nhóm carboxyl có thể được chuyển hóa thành nhóm hydroxymetyl bằng cách khử nhóm carboxyl bằng lithi-nhôm hyđrua hoặc tương tự.

(24) Chuyển hóa nhóm alkenylen thành nhóm alkylen

Nhóm alkenylen có thể được chuyển hóa thành nhóm alkylen tương ứng bằng cách khử nhóm alkenylen này bằng hydro và paladi cacbon, ví dụ.

(25) Chuyển hóa nhóm xyano thành nhóm formyl

Nhóm xyano có thể được chuyển hóa thành nhóm formyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm xyano bằng chất khử như diisobutylnhôm hyđrua, ví dụ.

(26) Chuyển hóa axetal thành nhóm alkoxy

Axetal có thể được chuyển hóa thành nhóm alkoxy tương ứng bằng cách phản ứng axetal với boran với sự có mặt của trimetylsilyl triflometansulfonat, ví dụ.

(27) Chuyển hóa nguyên tử halogen thành nhóm alkenyl

Nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm alkenyl tương ứng bằng cách ghép đôi hợp chất chứa nguyên tử halogen với hợp chất chứa nhóm alkenyl như dẫn xuất alkenyl axit carboxylic hoặc dẫn xuất axit alkenylboronic, ví dụ.

(28) Chuyển hóa nguyên tử halogen thành nhóm aryl

Nguyên tử halogen có thể được chuyển hóa thành nhóm aryl tương ứng bằng cách ghép đôi hợp chất chứa nguyên tử halogen với axit arylboronic, ví dụ.

(29) Chuyển hóa nhóm formyl thành nhóm alkoxycacbonylalkenyl

Nhóm formyl có thể được chuyển hóa thành nhóm alkoxycacbonylalkenyl tương ứng bằng cách phản ứng nhóm formyl này với (alkoxycacbonylmetylen)triphenylphosphoran mong muốn hoặc trialkyl phosphonoaxetat mong muốn.

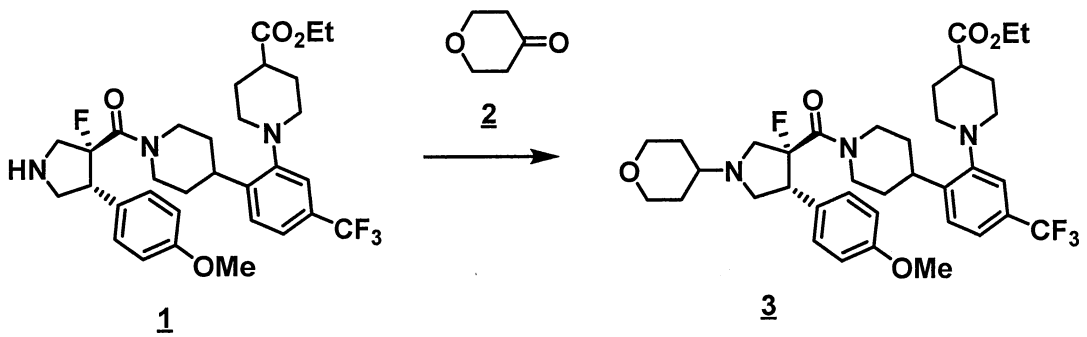
Các hợp chất theo sáng chế được điều chế như được mô tả trên đây hoặc các hợp chất chất thô của chúng được tách và được tinh chế hoặc ở dạng tự do của chúng hoặc ở dạng muối của chúng. Các muối có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất này vào quá trình xử lý tạo muối mà vẫn được dùng phổ biến. Việc tách và tinh chế có thể được thực hiện thông qua việc áp dụng các thao tác hóa học phổ biến như chiết, cô, kết tinh, lọc, kết tinh lại, và các loại sắc ký khác nhau.

Khi bất kỳ hợp chất nào của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó tồn tại ở dạng chất đồng phân quang học dựa trên cacbon không đối xứng, hợp chất này có thể được tách thành các chất đồng phân quang học riêng lẻ bằng cách sử dụng các phương pháp phân giải quang học phổ biến (chẳng hạn, phương pháp kết tinh từng phần hoặc phương pháp phân giải bằng cách sử dụng cột bất đối). Ngoài ra, các chất đồng phân quang học có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt quang học. Các chất đồng phân quang học còn có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện mang tính chọn lọc lập thể mỗi trong số các phản ứng này sử dụng nhóm trợ giúp không đối xứng hoặc chất xúc tác không đối xứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

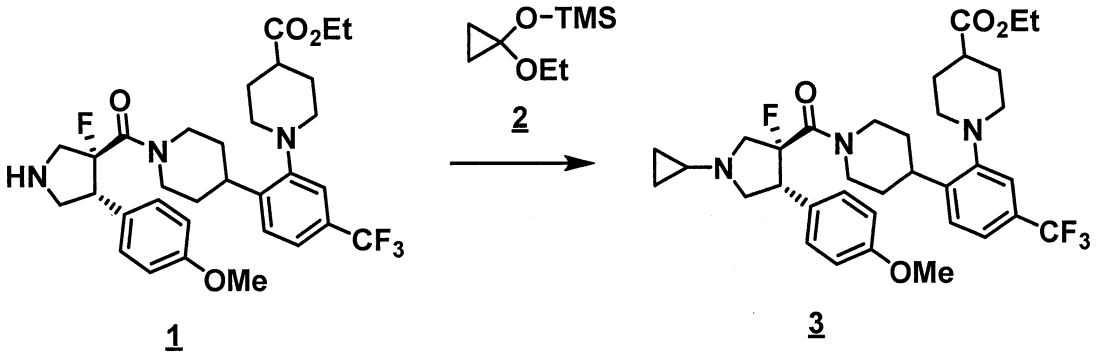
[Công thức hóa học 42]



Dung dịch chứa hợp chất 1 (142mg) và hợp chất 2 (26µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit axetic (20µl), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, natri triaxetoxyborohyđrua (74mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và concentrated dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 3 (154mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 690 [M+H]+

Ví dụ 2

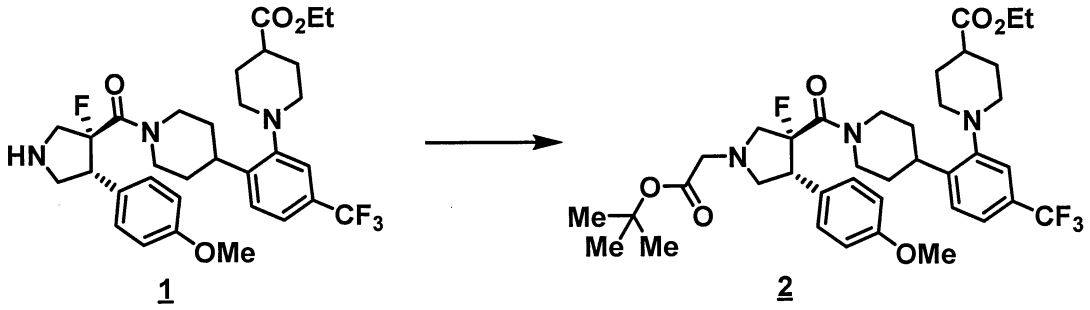
[Công thức hóa học 43]



Dung dịch chứa hợp chất 1 (80mg) và hợp chất 2 (528µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit axetic (76µl) và natri triaxetoxyborohyđrua (336mg), và được khuấy và được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-xyclopropyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 3 (29mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 646 [M+H]+

Ví dụ 3

[Công thức hóa học 44]

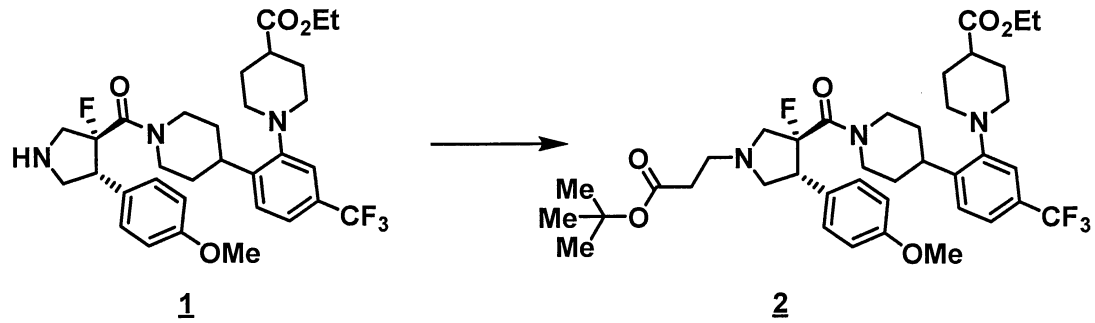


1 2

Huyền phù chứa hợp chất 1 (150mg), t-butyl bromaxetat (44µl), diisopropyletylamin (66µl), và natri iodua (19mg) trong axetonitril (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=85:25-60:40) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 2 (159mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 720 [M+H]+

Ví dụ 4

[Công thức hóa học 45]



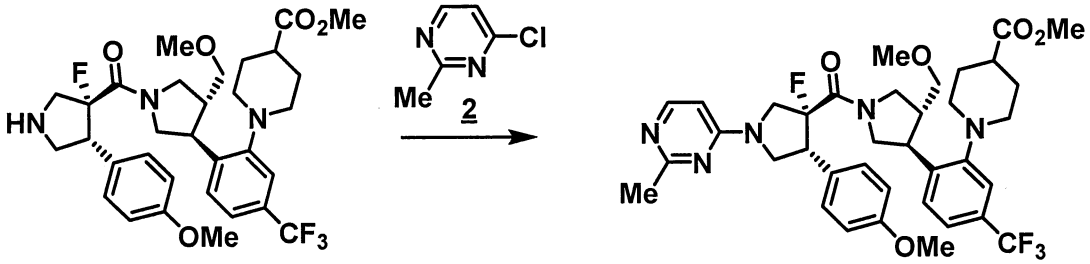
1 2

Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 1 (150mg), t-butyl acrylat (44µl), và trietylamin (53µl) trong etanol (2ml) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung t-butyl acrylat (88µl) và trietylamin (106µl), và được khuấy thêm trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn

được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-(3-tert-butoxy-3-oxopropyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 2 (89mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 734 [M+H]+

Ví dụ 5

[Công thức hóa học 46]

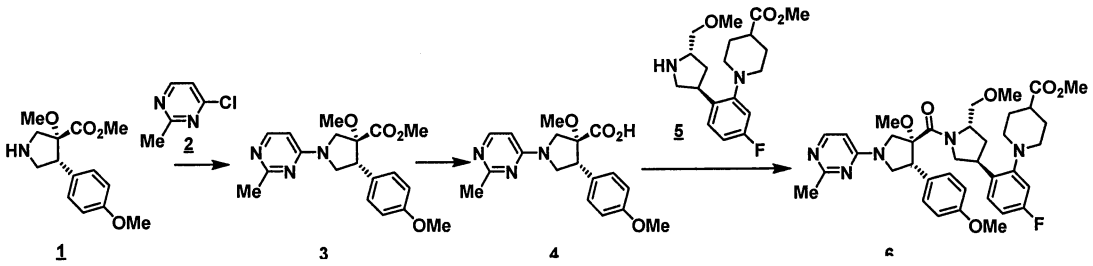


1 3

Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 1 (100mg), hợp chất 2 (31mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (15mg), (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (20mg), và t-butoxy natri (46mg) trong toluen (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 110°C trong 21 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung hợp chất 2 (21mg), và được khuấy thêm trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=40:60-0:100) để thu được metyl 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylat 3 (36mg) ở dạng bột màu cam nhạt. MS (APCI): m/z 714 [M+H]+

Ví dụ 6

[Công thức hóa học 47]



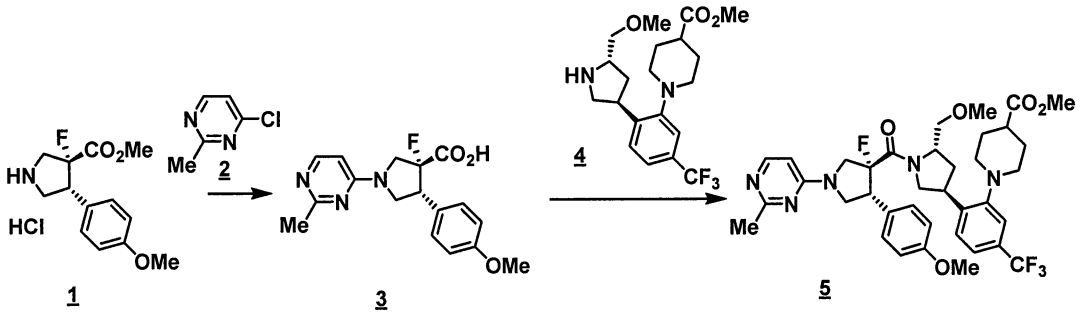
(1) dung dịch chứa hợp chất 1 (100mg), hợp chất 2 (73mg), và diisopropyletylamin (197µl) trong tetrahydrofuran (2ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 3 (107mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 358 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (106mg) trong etanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2 mol/l, 297µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2 mol/l, 297µl), và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu (138mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 344 [M+H]+

(3) Hợp chất 4 (65mg), hợp chất 5 (50mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (55mg), và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (39mg) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=70:30-40:60) để thu được metyl 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylat 6 (64mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 676 [M+H]+

Ví dụ 7

[Công thức hóa học 48]

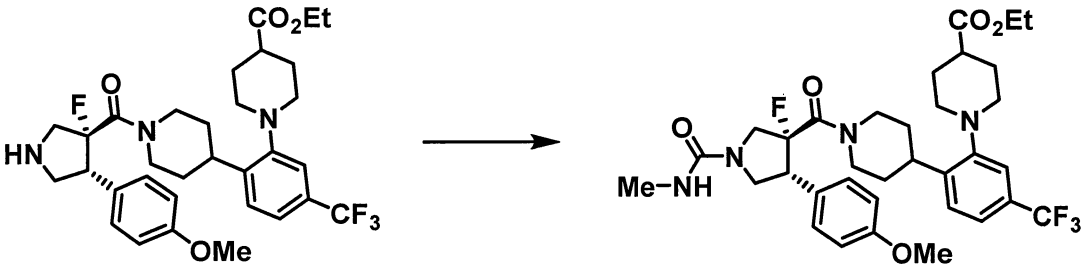


(1) Hỗn hợp gồm hợp chất 1 (300mg) trong clorofom được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1 mol/l, 1,03ml) và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm phần cặn, hợp chất 2 (333mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (95mg), (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (129mg), và t-butoxy natri (299mg) trong toluen (4ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rửa giải bằng nước, dung dịch nước axit clohydric (1mol/l) được bổ sung vào đó để trung hòa hỗn hợp, và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng clorofom, và lớp nước thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 ở dạng chất thô (344mg) chứa các nguyên liệu khác như natri clorua.

(2) Hợp chất 3 (68mg), hợp chất 4 (68mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (49mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (35mg), và trietylamin (53µl) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=70:30-40:60) để thu được metyl 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylat 5 (28mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 714 [M+H]+

Ví dụ 8

[Công thức hóa học 49]

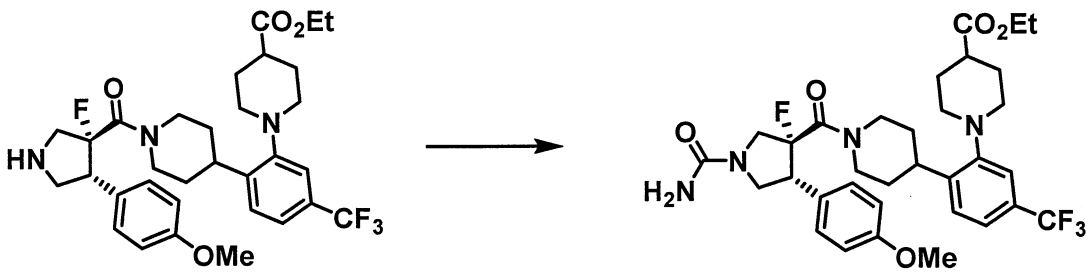


1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (90mg) và diisopropyletylamin (40µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung từng giọthuyền phù chứa metylaminoformylclorua (17mg) trong diclometan (1ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung tetrahydrofuran (1ml), axetonitril (1ml), metylaminoformylclorua (51mg), và diisopropyletylamin (120µl), và được khuấy thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=40:60-0:100) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-carbamoyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 2 (77mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 649 [M+H]+

Ví dụ 9

[Công thức hóa học 50]



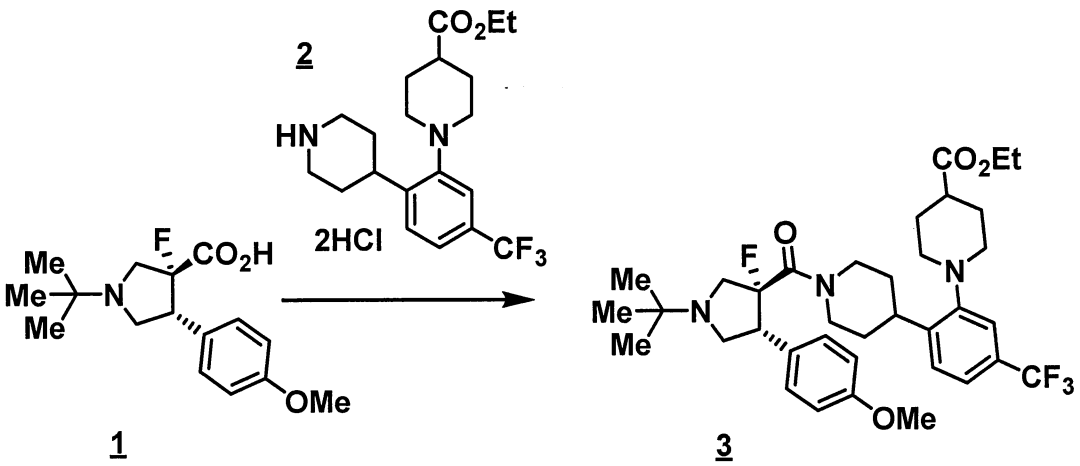
1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg) và trietylamin (157µl) trong diclometan (8ml) được bổ sung trimetylsilyl isoxyanat (894µl) trong khi khuấy, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ

sung dung dịch nước bão hòa chứa natri cacbonat (5ml) và nước (80ml), được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-90:10) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(metylcarbamoyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 2 (192mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 663 [M+H]+

Ví dụ 10

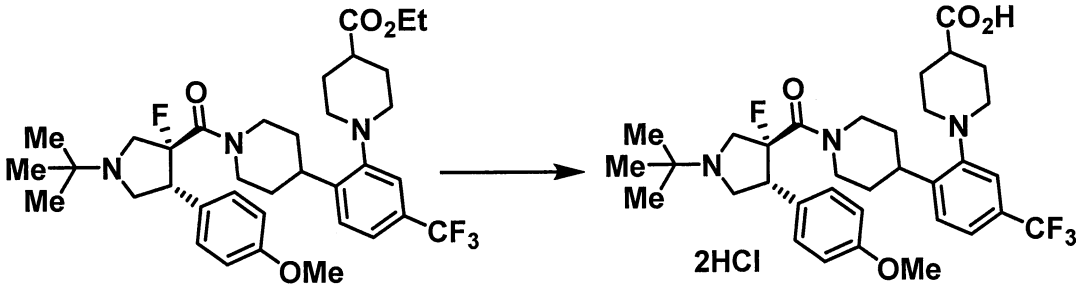
[Công thức hóa học 51]



Hợp chất 1 (116mg), hợp chất 2 (120mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (85,5mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (60,7mg), và trietylamin (109,7µl) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (2,4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được etyl 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylat 3 (181mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 662 [M+H]+

Ví dụ 11

[Công thức hóa học 52]



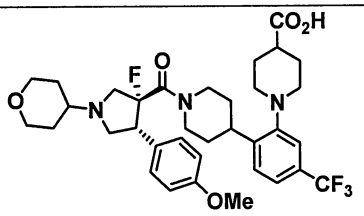
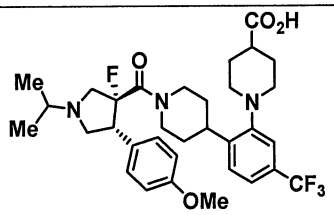
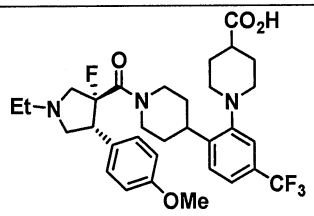
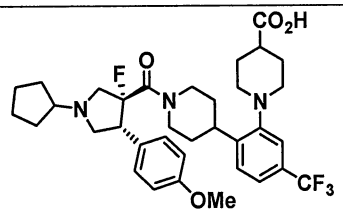
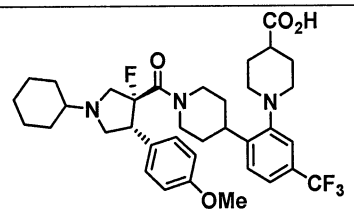
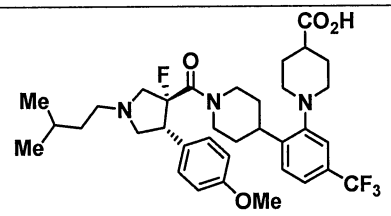
1 2

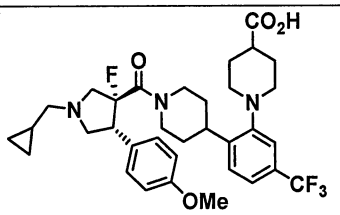
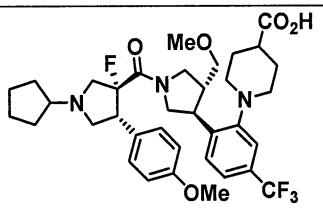
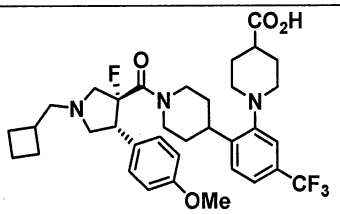
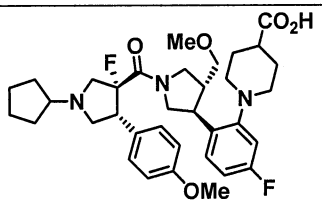
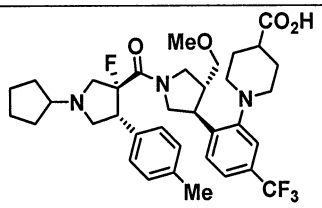
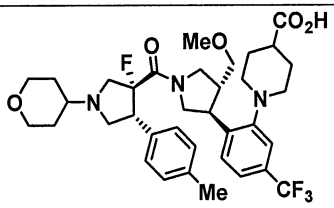
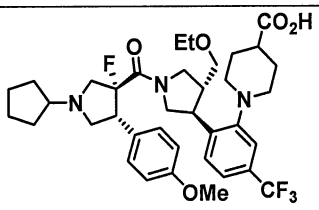
Dung dịch chứa hợp chất 1 (181mg) trong etanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 1,09ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1,09ml), và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel diol (SHOKO SCIENTIFIC Purif-Pack (thương hiệu đã được đăng ký) silica gel hình cầu 30g) (clorofom:metanol=100:0-95:5). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 254µl), và dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylether, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 2 (134mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 634 [M+H]+

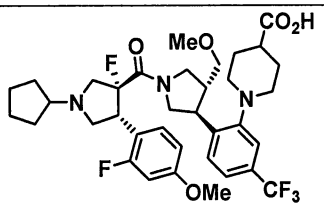
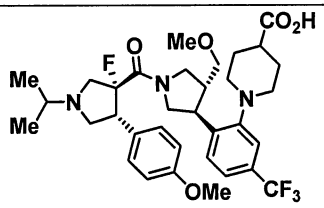
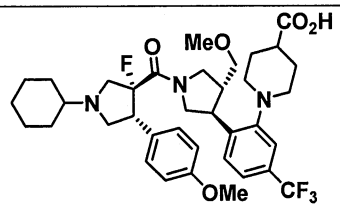
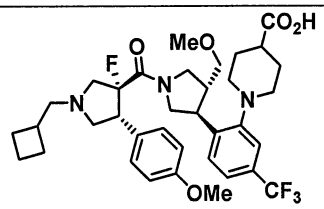
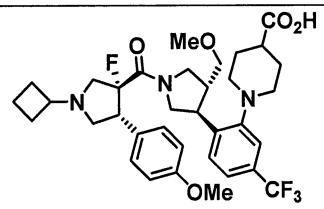
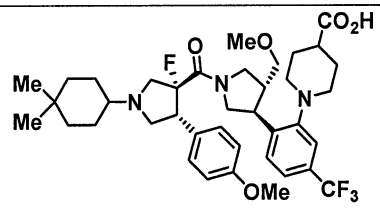
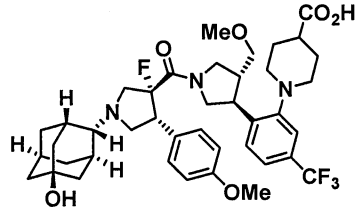
Các ví dụ 12-39

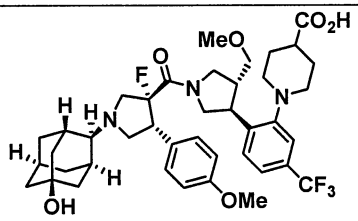
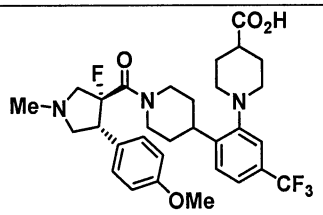
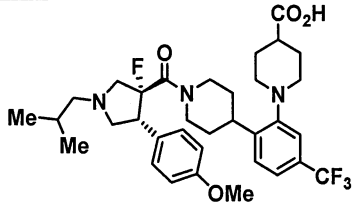
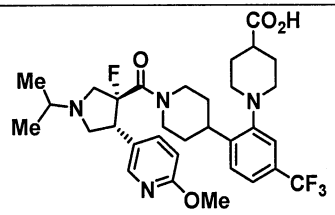
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 1 dưới đây.

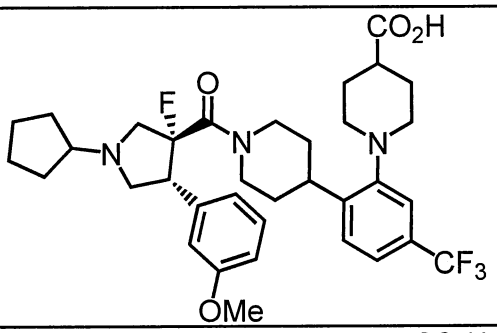
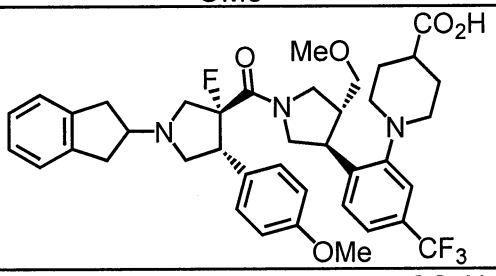
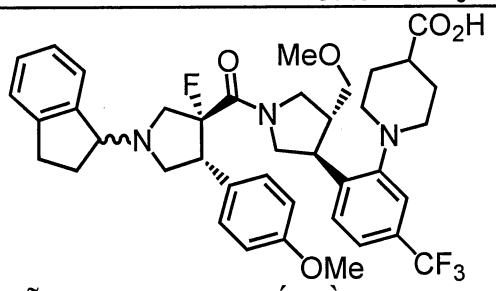
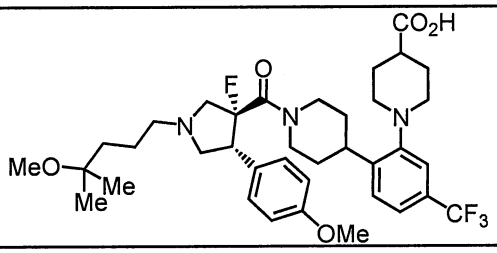
Bảng 1

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
12		2 HCl (ESI) : m/z 662 [M+H]+
13		2 HCl (APCI) : m/z 620 [M+H]+
14		2 HCl (APCI) : m/z 606 [M+H]+
15		2 HCl (APCI) : m/z 646 [M+H]+
16		2 HCl (APCI) : m/z 660 [M+H]+
17		2 HCl (ESI) : m/z 648 [M+H]+

18		2 HCl (ESI) : m/z 632 [M+H]+
19		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
20		2 HCl (ESI) : m/z 646 [M+H]+
21		2 HCl (ESI) : m/z 626 [M+H]+
22		2 HCl (ESI) : m/z 660 [M+H]+
23		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
24		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+

25		2 HCl (ESI) : m/z 694 [M+H]+
26		2 HCl (ESI) : m/z 650 [M+H]+
27		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+
28		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
29		2 HCl (ESI) : m/z 662 [M+H]+
30		2 HCl (ESI) : m/z 718 [M+H]+
31		2 HCl (ESI) : m/z 758 [M+H]+

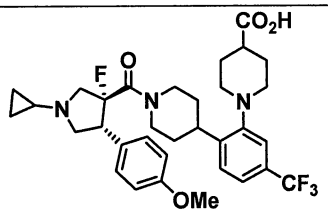
32		2 HCl (ESI) : m/z 758 [M+H]+
33		2 HCl (APCI) : m/z 592 [M+H]+
34		2 HCl (ESI) : m/z 634 [M+H]+
35		2 HCl (ESI) : m/z 621 [M+H]+

36		2 HCl (APCI): m/z 646 [M+H]+
37		2 HCl (ESI): m/z 724 [M+H]+
38	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	2 HCl (ESI): m/z 724 [M+H]+
39		2 HCl (ESI): m/z 692 [M+H]+

Ví dụ 40

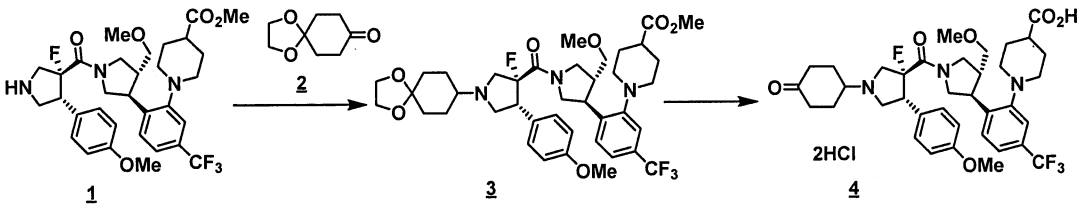
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 2 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
40		2 HCl (APCI) : m/z 618 [M+H]+

Ví dụ 41

[Công thức hóa học 53]



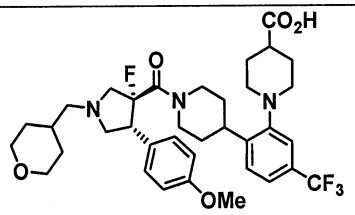
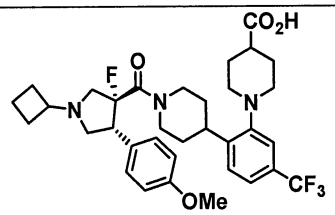
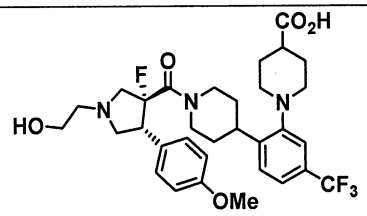
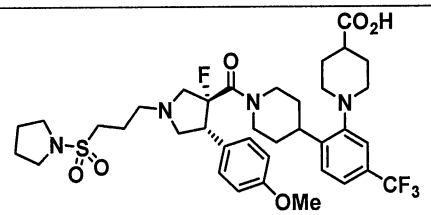
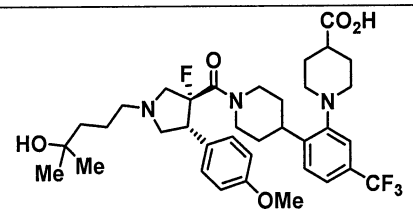
(1) Hợp chất 1 (150mg) và hợp chất 2 (45mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 1 để thu được hợp chất 3 (180mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 762 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (180mg) trong tetrahydrofuran (1,2ml) được bổ sung từng giọt dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1,2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung từng giọt dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 2,4ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1,2ml), và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong clorofom, được lọc, và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-85:15). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 71µl), và dung môi này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(4-oxoxyclohexyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 4 (81mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 704 [M+H]+

Các ví dụ 42-46

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 3 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 3 dưới đây.

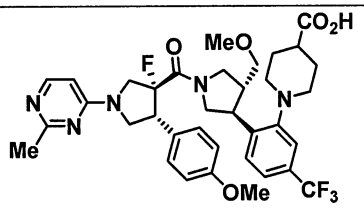
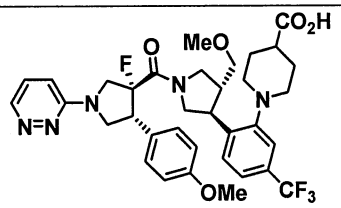
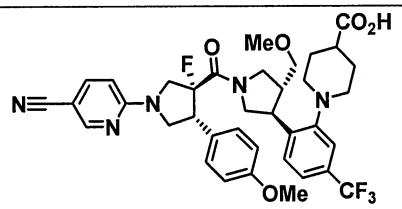
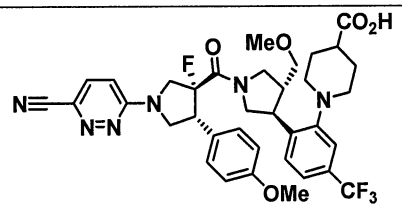
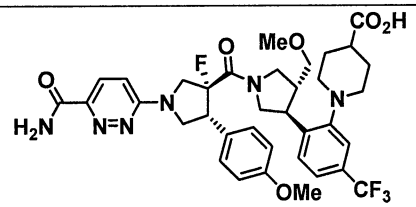
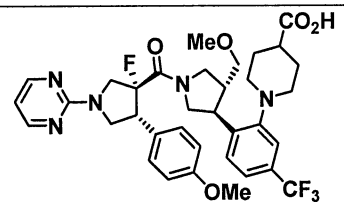
Bảng 3

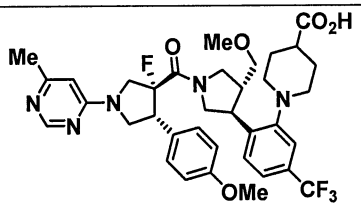
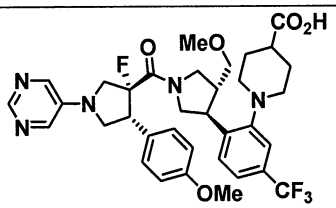
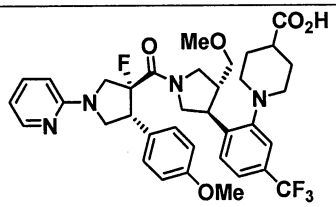
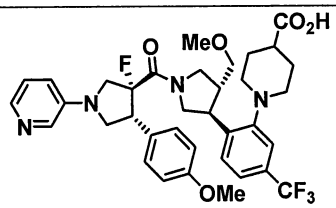
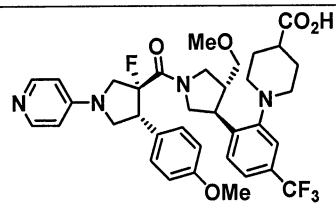
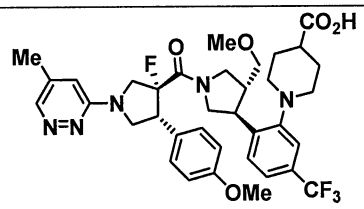
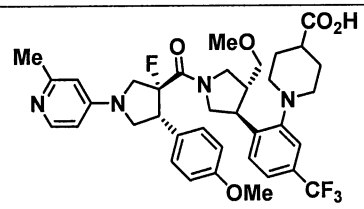
Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
42		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
43		2 HCl (ESI) : m/z 632 [M+H]+
44		2 HCl (APCI) : m/z 622 [M+H]+
45		2 HCl (ESI) : m/z 753 [M+H]+
46		2 HCl (ESI) : m/z 678 [M+H]+

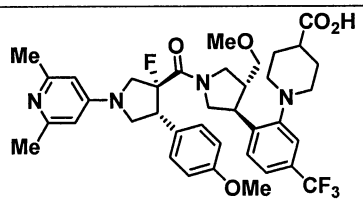
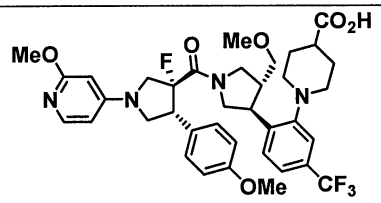
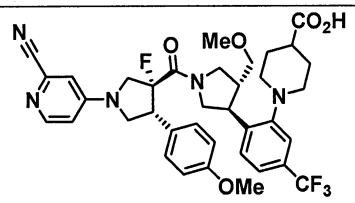
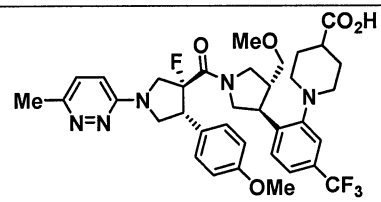
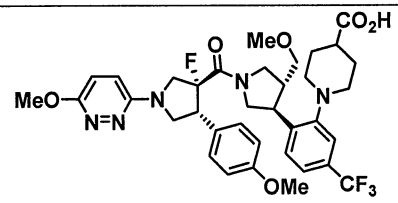
Các ví dụ 47-64

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 5 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
47		2HCl (APCI) : m/z 700 [M+H]+
48		HCl (APCI) : m/z 686 [M+H]+
49		HCl (APCI) : m/z 710 [M+H]+
50		HCl (APCI) : m/z 711 [M+H]+
51		HCl (APCI) : m/z 729 [M+H]+
52		HCl (APCI) : m/z 686 [M+H]+

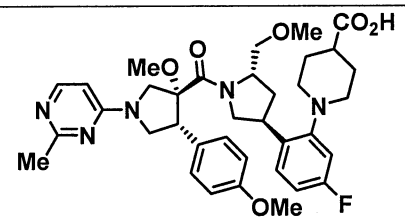
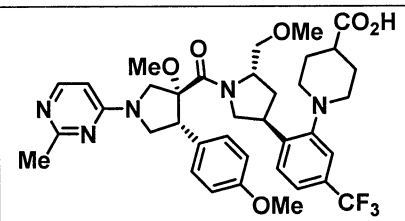
53		2 HCl (APCI) : m/z 700 [M+H]+
54		HCl (APCI) : m/z 686 [M+H]+
55		2 HCl (APCI) : m/z 685 [M+H]+
56		2 HCl (APCI) : m/z 685 [M+H]+
57		2 HCl (APCI) : m/z 685 [M+H]+
58		HCl (APCI) : m/z 700 [M+H]+
59		2 HCl (APCI) : m/z 699 [M+H]+

60		2 HCl (APCI) : m/z 713 [M+H]+
61		2 HCl (APCI) : m/z 715 [M+H]+
62		2 HCl (APCI) : m/z 710 [M+H]+
63		HCl (APCI) : m/z 700 [M+H]+
64		HCl (APCI) : m/z 716 [M+H]

Các ví dụ 65-66

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 6 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 5 dưới đây.

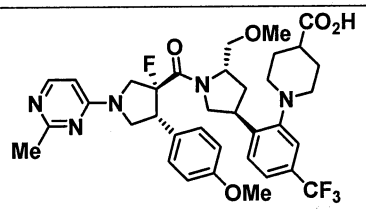
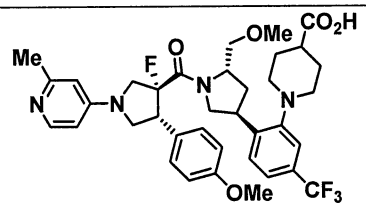
Bảng 5

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
65		2 HCl (APCI) : m/z 662 [M+H]
66		2 HCl (APCI) : m/z 712 [M+H]

Các ví dụ 67-68

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 7 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 6 dưới đây.

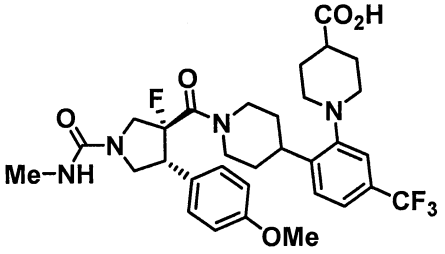
Bảng 6

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
67		2 HCl (APCI) : m/z 700 [M+H]
68		2 HCl (APCI) : m/z 699 [M+H]

Ví dụ 69

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 8 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 7 dưới đây.

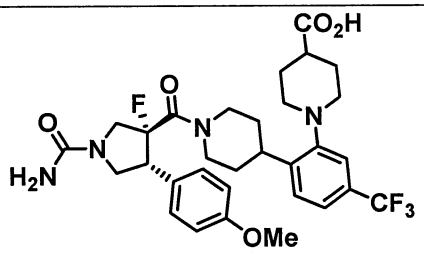
Bảng 7

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
69		HCl (APCI) :m/z 635 [M+H]+

Ví dụ 70

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 9 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 8 dưới đây.

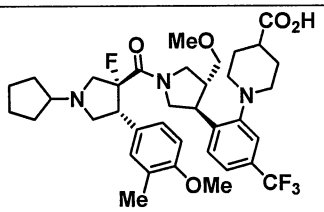
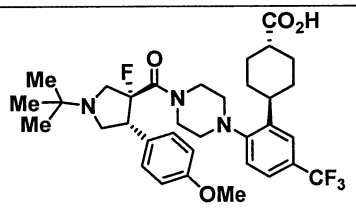
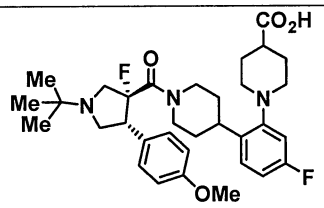
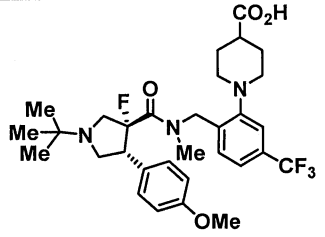
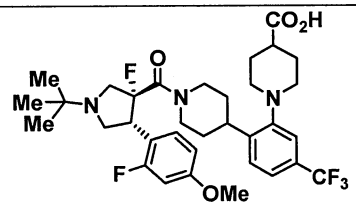
Bảng 8

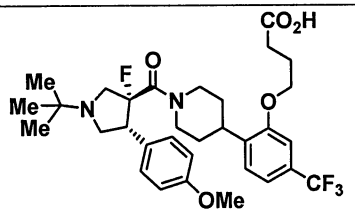
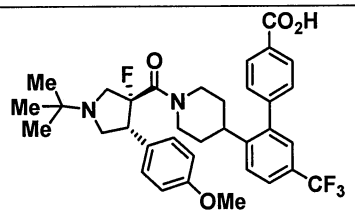
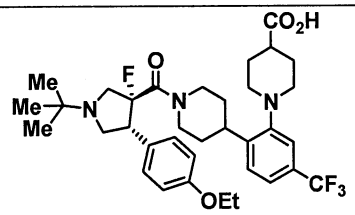
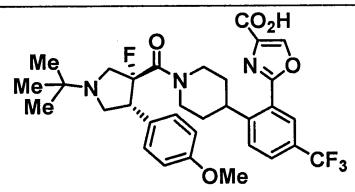
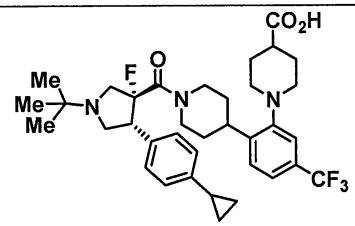
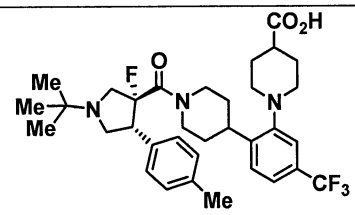
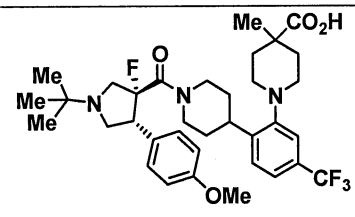
Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
70		HCl (ESI) :m/z 621 [M+H]+

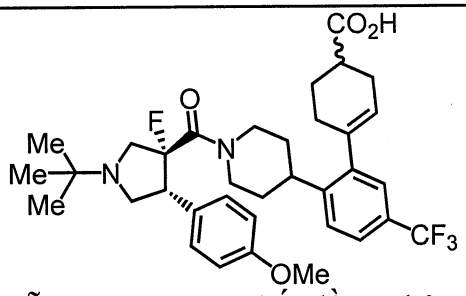
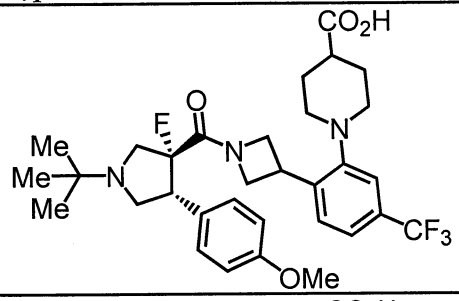
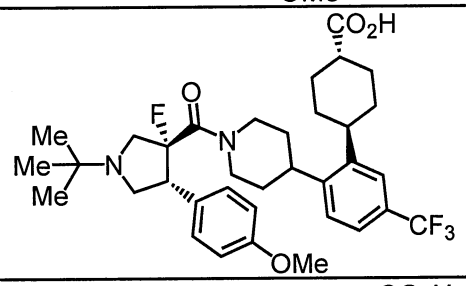
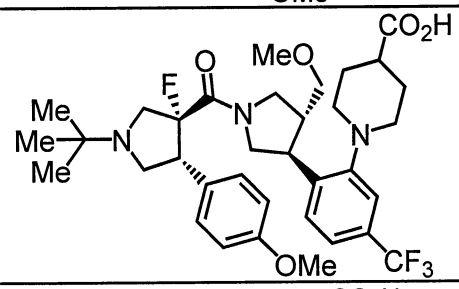
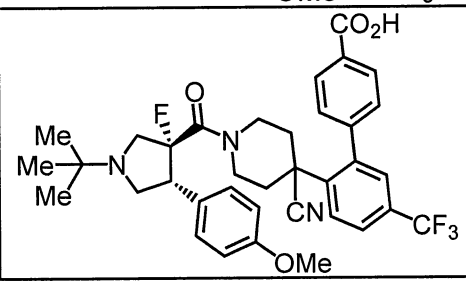
Các ví dụ 71-202

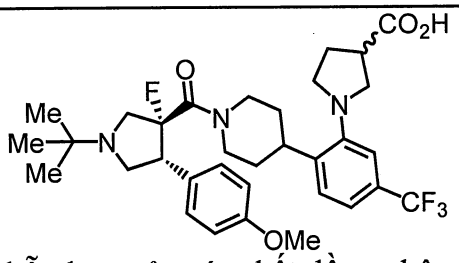
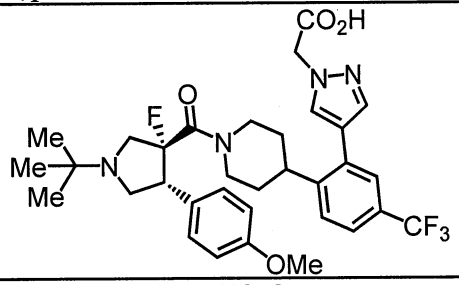
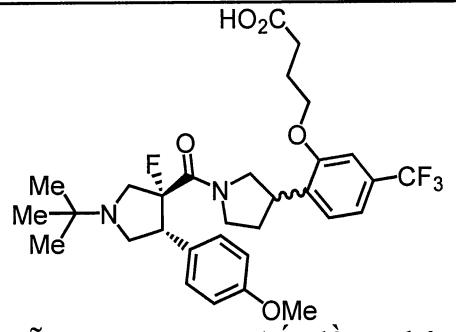
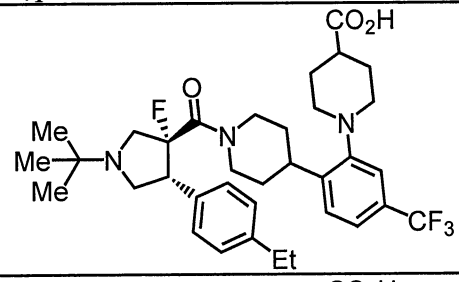
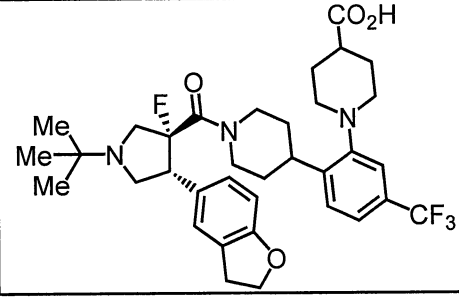
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 10 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 9 dưới đây.

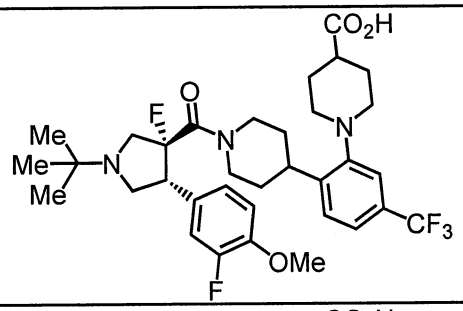
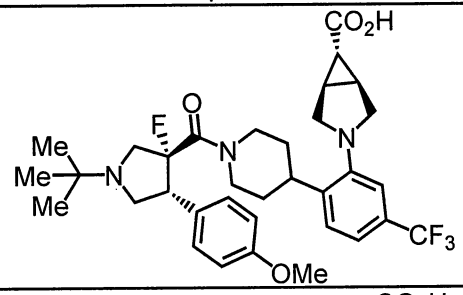
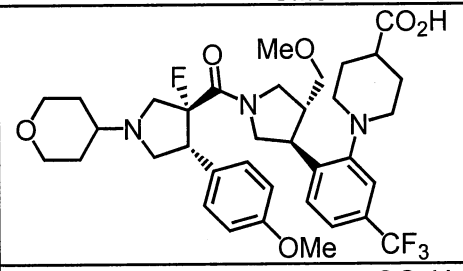
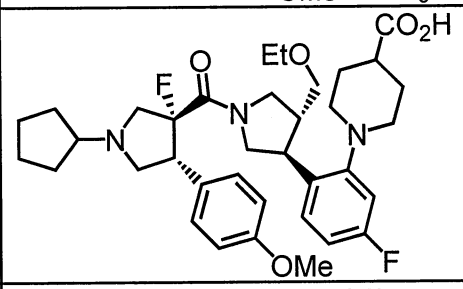
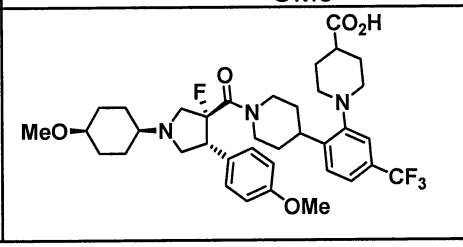
Bảng 9

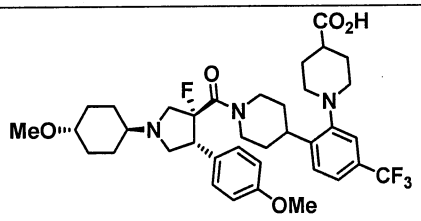
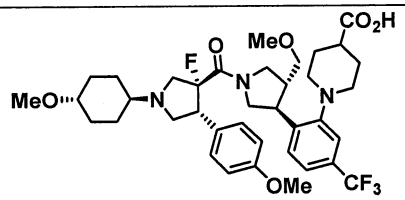
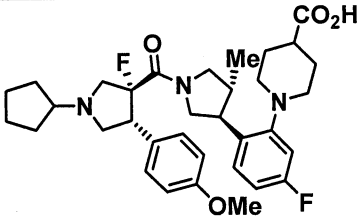
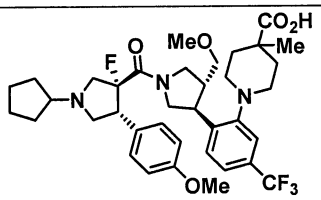
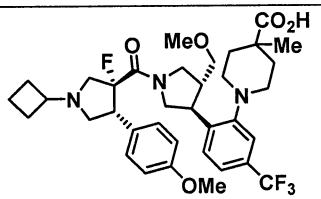
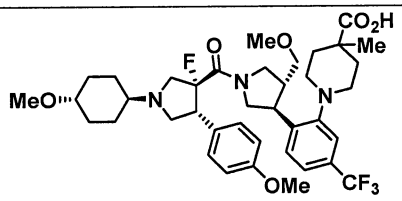
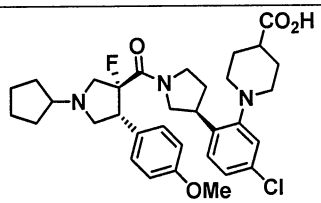
Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
71		2 HCl (APCI) : m/z 690 [M+H]+
72		2 HCl (APCI) : m/z 634 [M+H]+
73		2 HCl (APCI) : m/z 584 [M+H]+
74		2 HCl (APCI) : m/z 594 [M+H]+
75		2 HCl (ESI) : m/z 652 [M+H]+

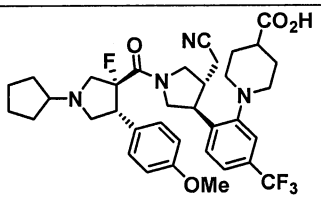
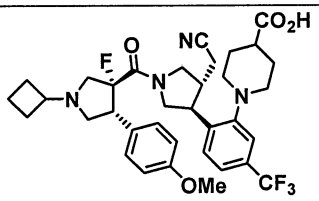
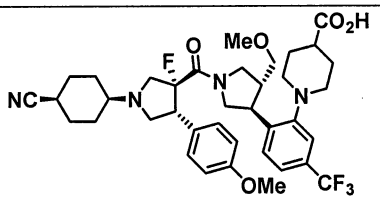
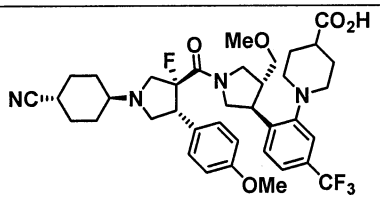
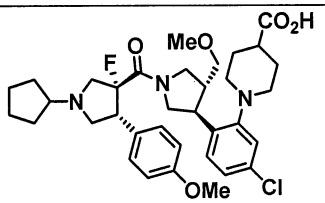
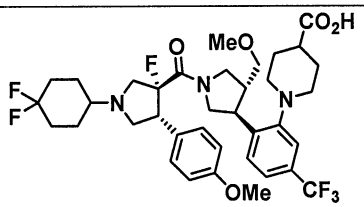
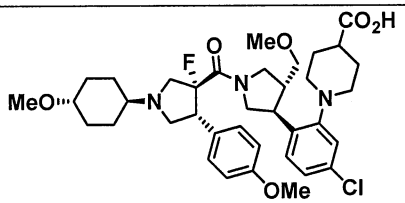
76		HCl (ESI) : m/z 609 [M+H]+
77		HCl (APCI) : m/z 627 [M+H]+
78		2 HCl (APCI) : m/z 648 [M+H]+
79		HCl (APCI) : m/z 618 [M+H]+
80		2 HCl (APCI) : m/z 644 [M+H]+
81		2 HCl (APCI) : m/z 618[M+H]+
82		2 HCl (ESI) : m/z 648[M+H]+

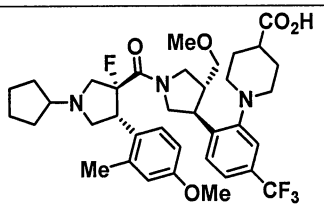
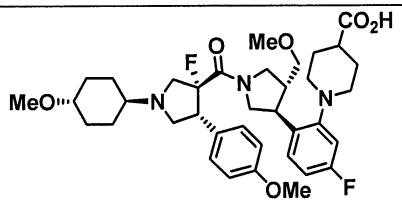
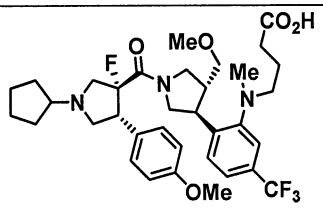
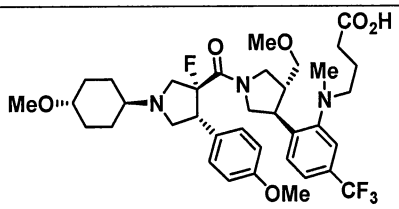
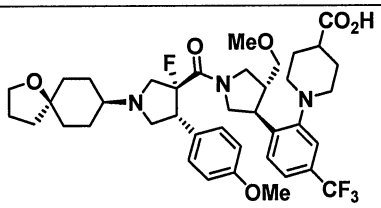
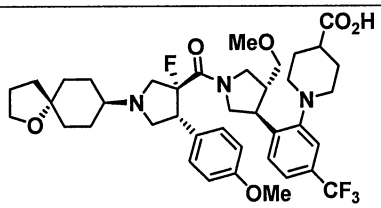
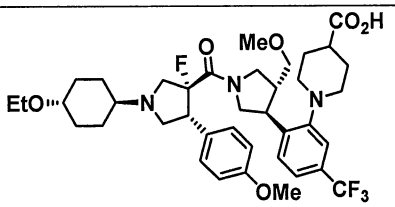
83	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	HCl (ESI): m/z 631[M+H]+
84		2 HCl (ESI): m/z 606[M+H]+
85		HCl (ESI): m/z 633[M+H]+
86		2 HCl (APCI): m/z 664[M+H]+
87		HCl (ESI): m/z 652[M+H]+

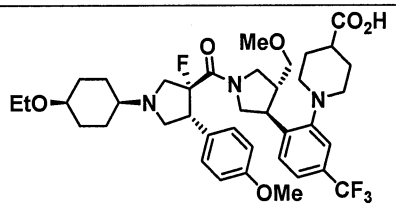
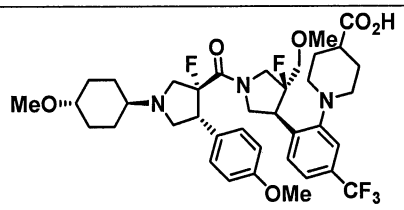
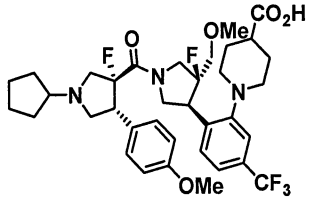
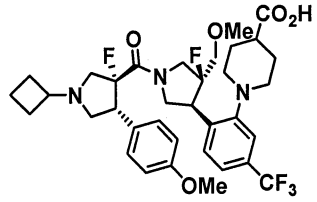
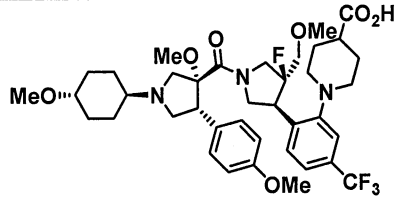
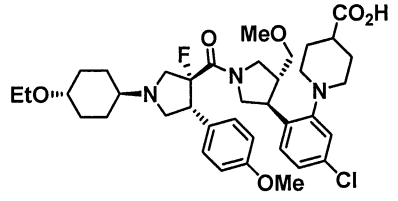
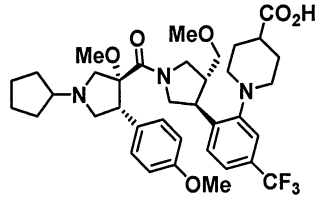
88	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	2 HCl (ESI): m/z 620 [M+H]+
89		HCl (APCI): m/z 631 [M+H]+
90	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	HCl (ESI): m/z 595 [M+H]+
91		2 HCl (ESI): m/z 632 [M+H]+
92		2 HCl (ESI) : m/z 646 [M+H]+

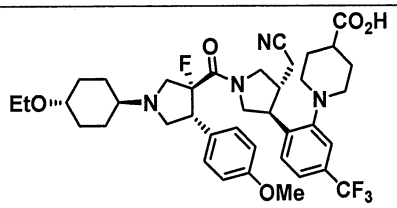
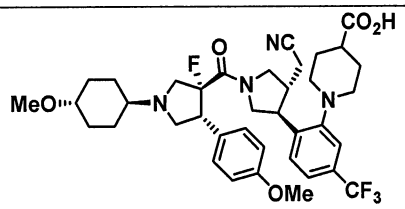
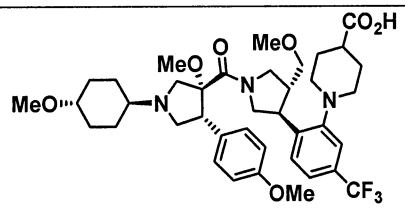
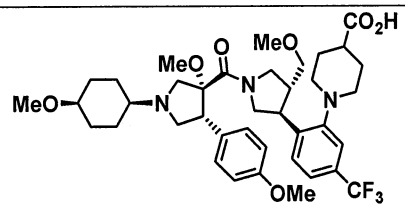
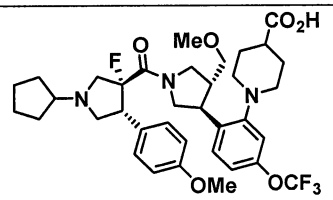
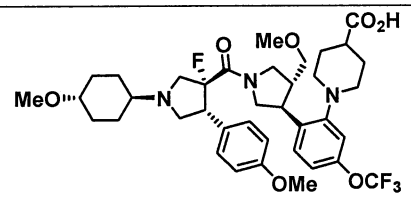
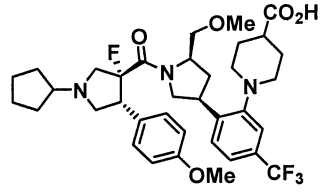
93		2 HCl (ESI): m/z 652 [M+H]+
94		2 HCl (ESI): m/z 632 [M+H]+
95		2 HCl (ESI): m/z 692 [M+H]+
96		2 HCl (ESI): m/z 640 [M+H]+
97		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+

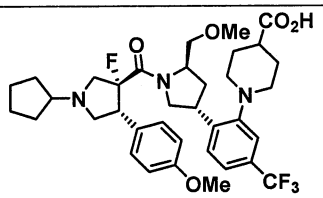
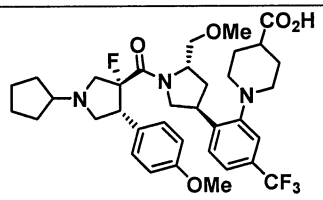
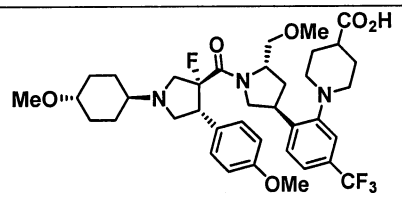
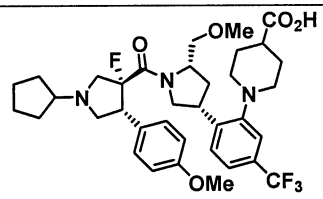
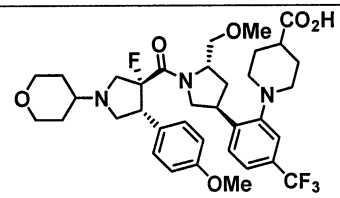
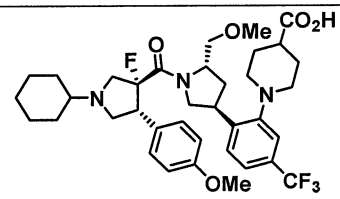
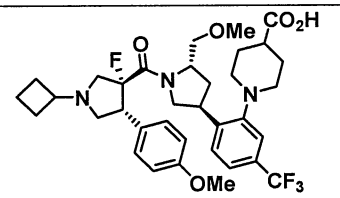
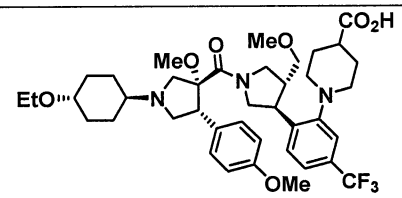
98		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+
99		2 HCl (ESI) : m/z 720 [M+H]+
100		2 HCl (ESI) : m/z 596 [M+H]+
101		2 HCl (APCI) : m/z 690 [M+H]+
102		2 HCl (APCI) : m/z 676 [M+H]+
103		2 HCl (APCI) : m/z 734 [M+H]+
104		2 HCl (ESI) : m/z 598/600 [M+H]+

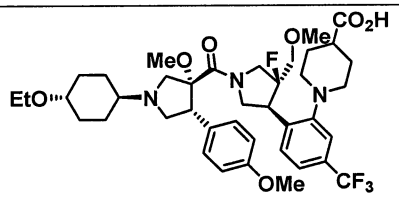
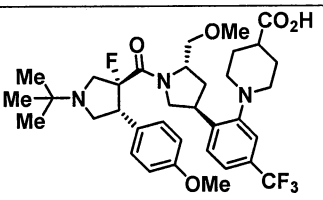
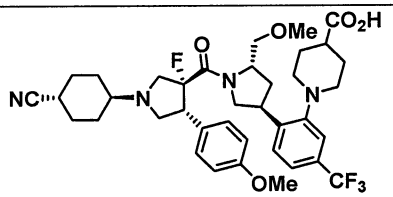
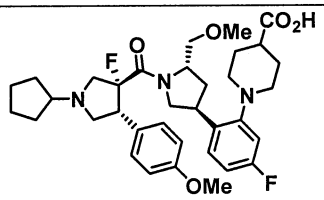
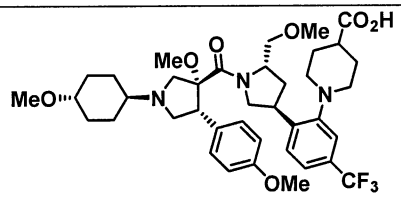
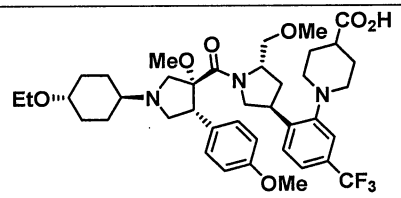
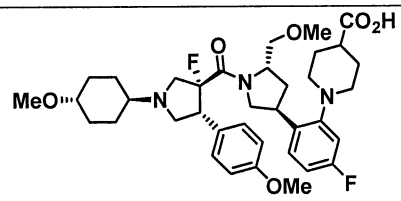
105		2 HCl (ESI) : m/z 671 [M+H]+
106		2 HCl (ESI) : m/z 657 [M+H]+
107		2 HCl (ESI) : m/z 715 [M+H]+
108		2 HCl (ESI) : m/z 715 [M+H]+
109		2 HCl (ESI) : m/z 642/644 [M+H]+
110		2 HCl (APCI) : m/z 726 [M+H]+
111		2 HCl (ESI) : m/z 686/688 [M+H]+

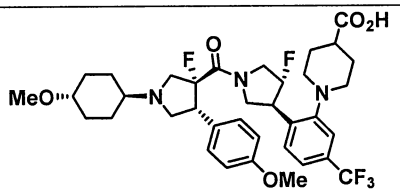
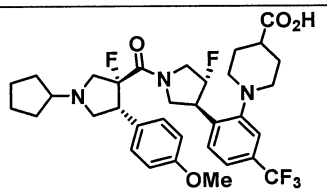
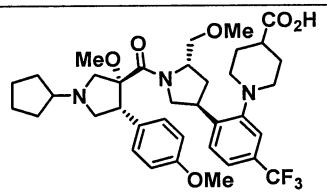
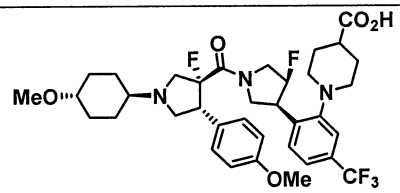
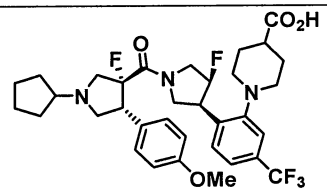
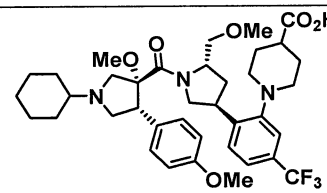
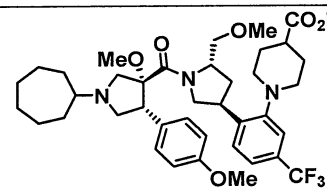
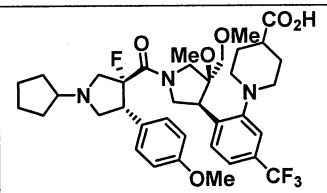
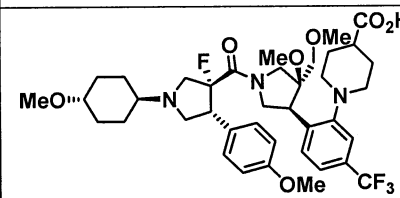
112		2 HCl (APCI) : m/z 690 [M+H]+
113		2 HCl (ESI) : m/z 670 [M+H]+
114		2 HCl (ESI) : m/z 664 [M+H]+
115		2 HCl (ESI) : m/z 708 [M+H]+
116		2 HCl (ESI) : m/z 746 [M+H]+
117		2 HCl (ESI) : m/z 746 [M+H]+
118		2 HCl (ESI) : m/z 734 [M+H]+

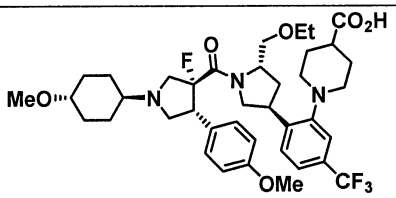
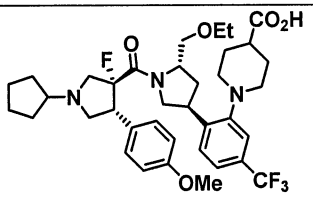
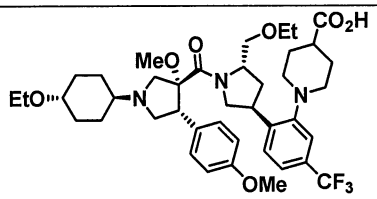
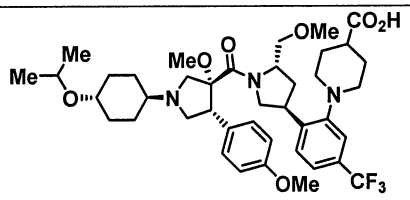
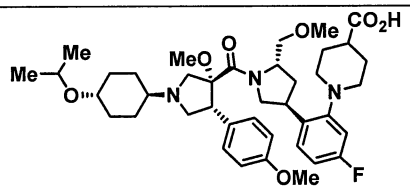
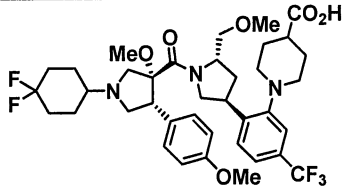
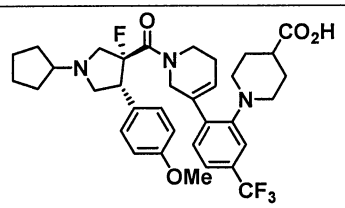
119		2 HCl (ESI) : m/z 734 [M+H]+
120		2 HCl (ESI) : m/z 738 [M+H]+
121		2 HCl (APCI) : m/z 694 [M+H]+
122		2 HCl (APCI) : m/z 680 [M+H]+
123		2 HCl (APCI) : m/z 750 [M+H]+
124		2 HCl (ESI) : m/z 700/702 [M+H]+
125		2 HCl (APCI) : m/z 688 [M+H]+

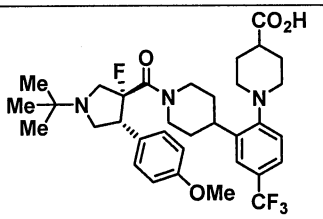
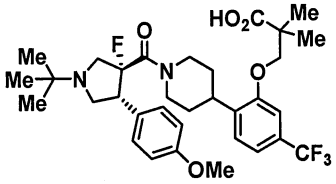
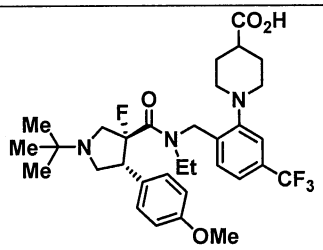
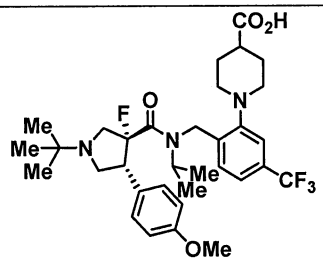
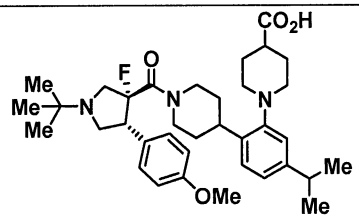
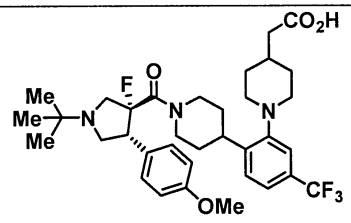
126		2 HCl (ESI) : m/z 729 [M+H]+
127		2 HCl (ESI) : m/z 715 [M+H]+
128		2 HCl (APCI) : m/z 732 [M+H]+
129		2 HCl (APCI) : m/z 732 [M+H]+
130		2 HCl (APCI) : m/z 692[M+H]+
131		2 HCl (APCI) : m/z 736 [M+H]+
132		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+

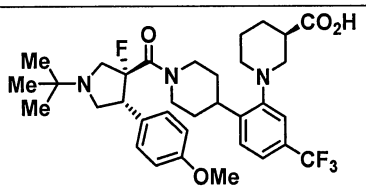
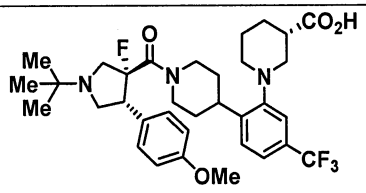
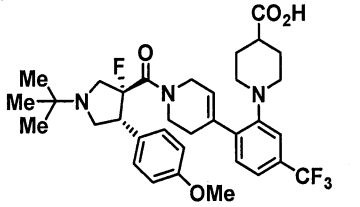
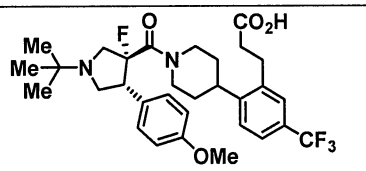
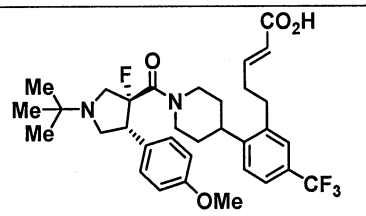
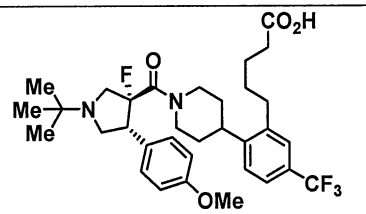
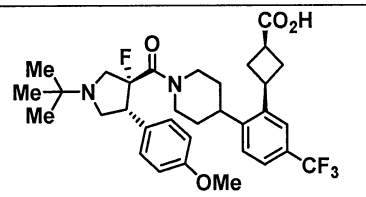
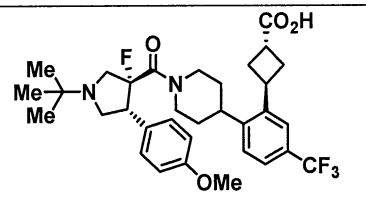
133		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
134		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
135		2 HCl (ESI) : m/z 720 [M+H]+
136		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
137		2 HCl (ESI) : m/z 692 [M+H]+
138		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+
139		2 HCl (ESI) : m/z 662 [M+H]+
140		2 HCl (APCI) : m/z 746 [M+H]+

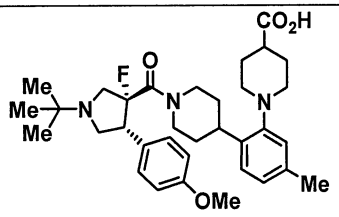
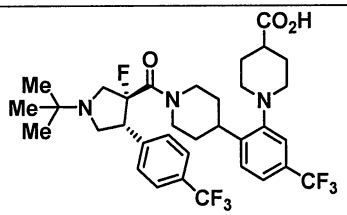
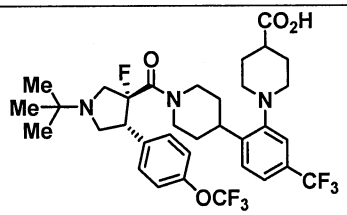
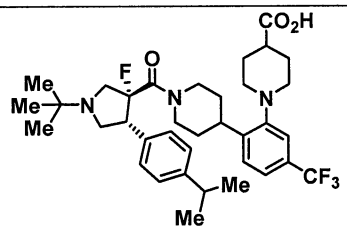
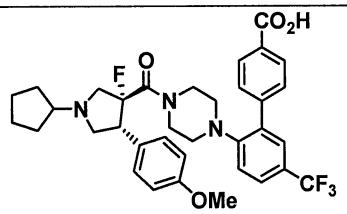
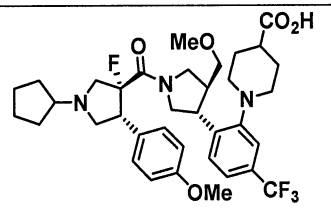
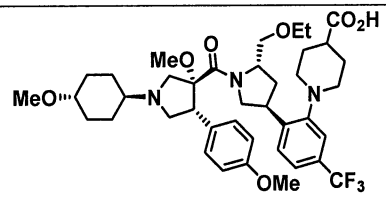
141		2 HCl (APCI) : m/z 764 [M+H]+
142		2 HCl (ESI) : m/z 664 [M+H]+
143		2 HCl (ESI) : m/z 715 [M+H]+
144		2 HCl (ESI) : m/z 626 [M+H]+
145		2 HCl (APCI) : m/z 732 [M+H]+
146		2 HCl (APCI) : m/z 746 [M+H]+
147		2 HCl (ESI) : m/z 670 [M+H]+

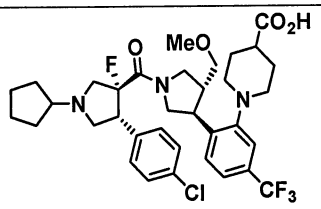
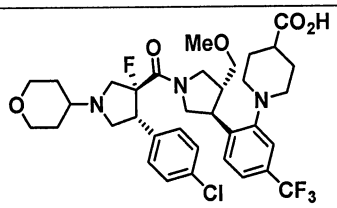
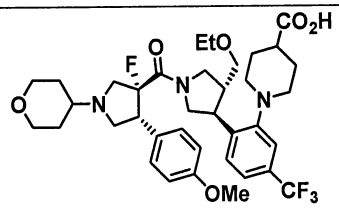
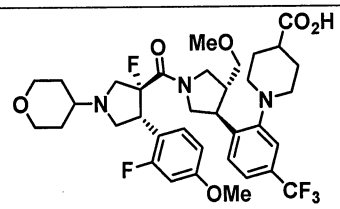
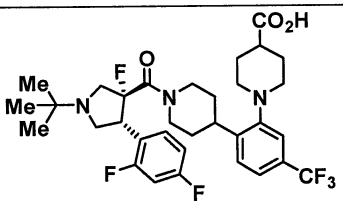
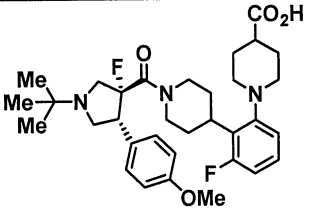
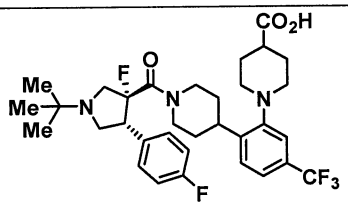
148		2 HCl (APCI) : m/z 694 [M+H]+
149		2 HCl (APCI) : m/z 650 [M+H]+
150		2 HCl (APCI) : m/z 688 [M+H]+
151		2 HCl (APCI) : m/z 694 [M+H]+
152		2 HCl (APCI) : m/z 650 [M+H]+
153		2 HCl (APCI) : m/z 702 [M+H]+
154		2 HCl (APCI) : m/z 716 [M+H]+
155		2 HCl (APCI) : m/z 706 [M+H]+
156		2 HCl (APCI) : m/z 750 [M+H]+

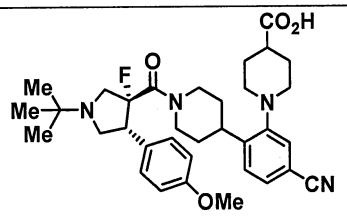
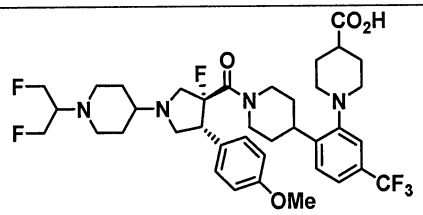
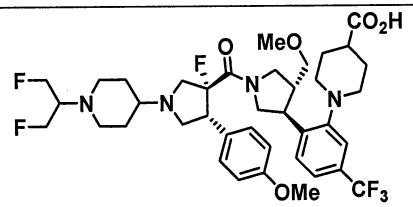
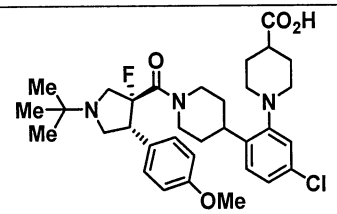
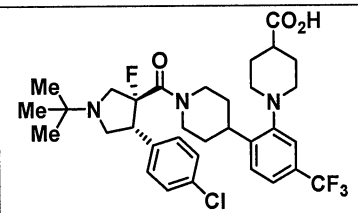
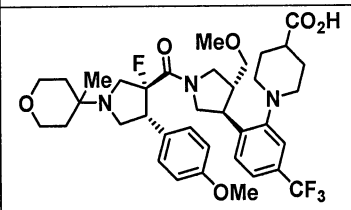
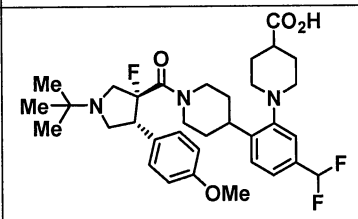
157		2 HCl (ESI) : m/z 734 [M+H]+
158		2 HCl (ESI) : m/z 690 [M+H]+
159		2 HCl (APCI) : m/z 760 [M+H]+
160		2 HCl (APCI) : m/z 760 [M+H]+
161		2 HCl (APCI) : m/z 710 [M+H]+
162		2 HCl (APCI) : m/z 738 [M+H]+
163		2 HCl (ESI) : m/z 644 [M+H]+

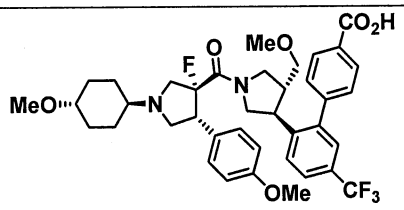
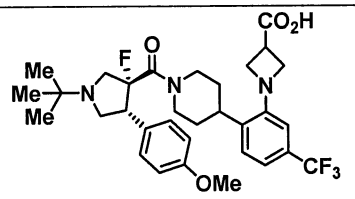
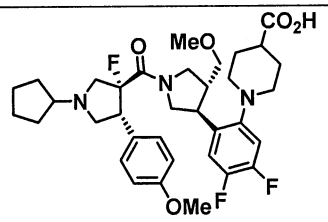
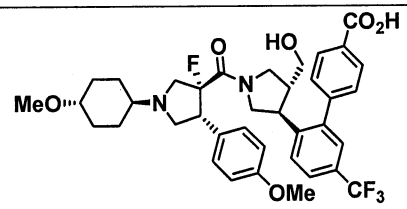
164		2 HCl (ESI) : m/z 634 [M+H]+
165		HCl (APCI) : m/z 623 [M+H]+
166		2 HCl (ESI) : m/z 608 [M+H]+
167		2 HCl (APCI) : m/z 622 [M+H]+
168		2 HCl (ESI) : m/z 608 [M+H]+
169		2 HCl (APCI) : m/z 648 [M+H]+

170		2 HCl (ESI) : m/z 634 [M+H]+
171		2 HCl (ESI) : m/z 634 [M+H]+
172		2 HCl (ESI) : m/z 632 [M+H]+
173		HCl (ESI) : m/z 579 [M+H]+
174		HCl (ESI) : m/z 605 [M+H]+
175		HCl (ESI) : m/z 607 [M+H]+
176		HCl (APCI) : m/z 605 [M+H]+
177		HCl (APCI) : m/z 605 [M+H]+

178		2 HCl (ESI) : m/z 580 [M+H]+
179		2 HCl (APCI) : m/z 672 [M+H]+
180		2 HCl (ESI) : m/z 688 [M+H]+
181		2 HCl (ESI) : m/z 646 [M+H]+
182		2 HCl (ESI) : m/z 640 [M+H]+
183		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
184		2 HCl (APCI) : m/z 746 [M+H]+

185		2 HCl (ESI) : m/z 680/682 [M+H]+
186		2 HCl (ESI) : m/z 696/698 [M+H]+
187		2 HCl (ESI) : m/z 706 [M+H]+
188		2 HCl (ESI) : m/z 710 [M+H]+
189		2 HCl (APCI) : m/z 640 [M+H]+
190		2 HCl (APCI) : m/z 584 [M+H]+
191		2 HCl (ESI) : m/z 622 [M+H]+

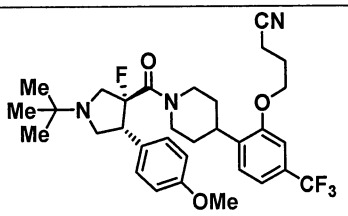
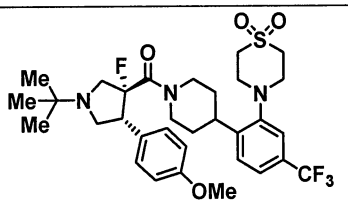
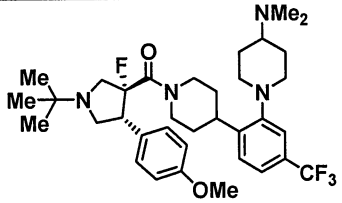
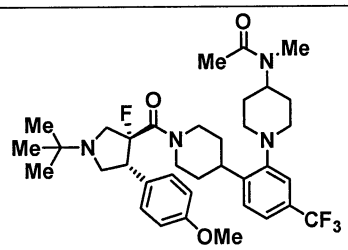
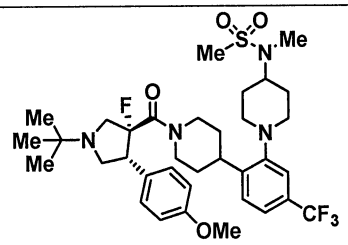
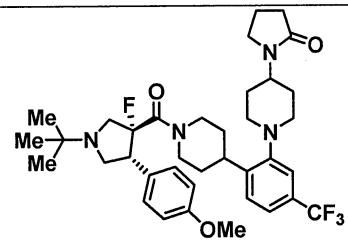
192		2 HCl (APCI) : m/z 591 [M+H]+
193		3 HCl (ESI) : m/z 739 [M+H]+
194		3 HCl (APCI) : m/z 769 [M+H]+
195		2 HCl (ESI) : m/z 600/602 [M+H]+
196		2HCl (ESI) : m/z 638/640 [M+H]+
197		2HCl (ESI) : m/z 706 [M+H]+
198		2HCl (ESI) : m/z 616 [M+H]+

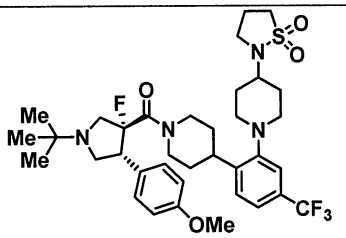
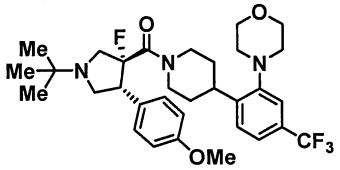
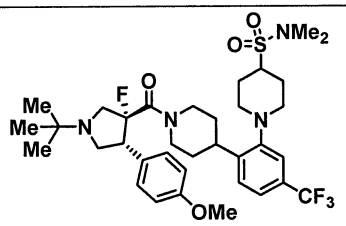
199		HCl (ESI) : m/z 713 [M+H]+
200		HCl (ESI) : m/z 606 [M+H]+
201		2HCl (ESI) : m/z 644 [M+H]+
202		HCl (ESI) : m/z 699 [M+H]+

Các ví dụ 203-211

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ trên đây 10. Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan được bổ sung 2 hoặc 3 đương lượng hoặc nhiều hơn dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete etc., được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được mỗi hợp chất trong bảng 10 dưới đây.

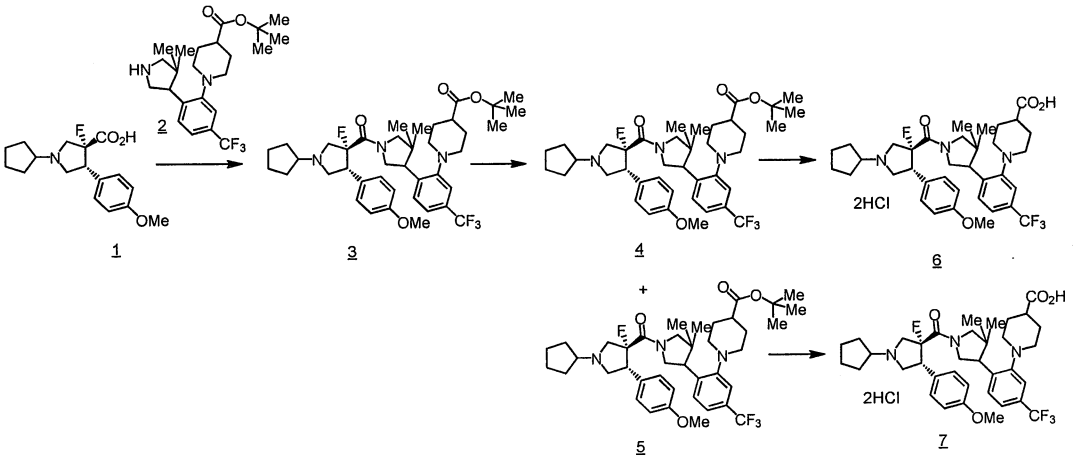
Bảng 10

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
203		(ESI) : m/z 590 [M+H]+
204		2 HCl (ESI) : m/z 640[M+H]+
205		3 HCl (ESI) : m/z 633[M+H]+
206		2 HCl (ESI) : m/z 661[M+H]+
207		2 HCl (ESI) : m/z 697[M+H]+
208		2 HCl (ESI) : m/z 673[M+H]+

209		2 HCl (ESI) : m/z 709[M+H]+
210		2 HCl (APCI) : m/z 592[M+H]+
211		2 HCl (APCI) : m/z 697[M+H]+

Ví dụ 212a và Ví dụ 212b

[Công thức hóa học 54]



(1) Hợp chất 1 (90mg) và hợp chất 2 (85mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 10 để thu được hợp chất 3 (106mg). MS (ESI): m/z 716 [M+H]+

(2) Hợp chất 3 (100mg) được tinh chế bằng HPLC bất đối (CHIRALPAK IE (20 x 250mm) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION, pha động: hexan/etanol/dietylamin=75/25/0,1, tốc độ dòng chảy: 10ml/phút) để thu được các hợp chất quang học hoạt tính 4 (43mg) và 5 (42mg) ở dạng các bột không màu. Hợp chất 4: MS (ESI): m/z 716 [M+H]+ (thời gian duy trì của các hợp chất 4 và 5 trên HPLC là 10,23 phút và 11,64 phút, theo thứ tự, bằng CHIRALPAK IE-3 (4,6 x 150mm) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION, trong điều kiện pha động:

hexan/etanol/dietylamin=75/25/0,1, tốc độ dòng chảy: 0,500ml/phút, nhiệt độ cột: 25°C.)

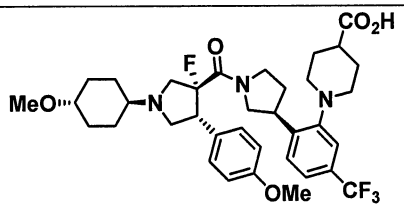
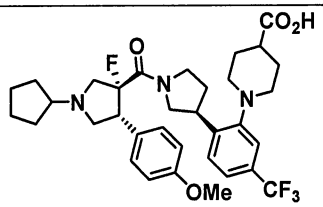
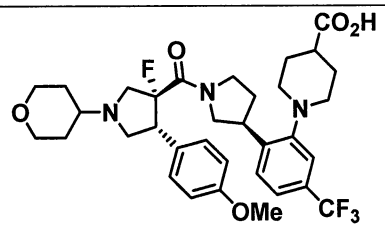
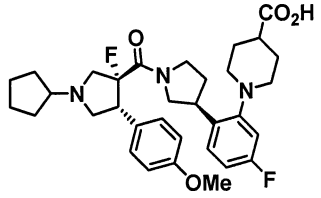
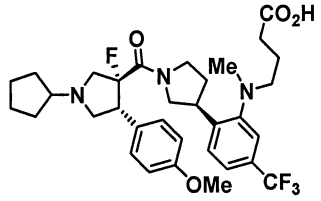
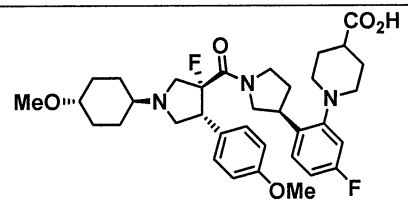
(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (43mg) trong clorofom (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (300µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng clorofom, và sau đó dung dịch nước natri hydroxit (1mol/l) được bổ sung vào đó để trung hòa hỗn hợp thành pH=7. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-85:15). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 25µl), và sau đó dung môi này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được một chất đồng phân lập thể 6 của axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4,4-dimetylpyrolidin-3-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic dihydroclorua (30mg) ở dạng bột không màu (ví dụ 212a). MS (ESI): m/z 660 [M+H]+

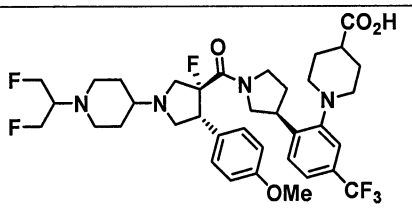
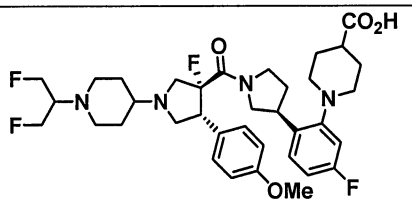
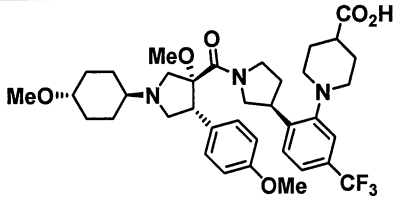
(4) Hợp chất 5 được xử lý theo cách tương tự như (3) nêu trên để thu được chất đồng phân lập thể khác 7 của axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4,4-dimetylpyrolidin-3-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic dihydroclorua (ví dụ 212b). MS (ESI): m/z 660 [M+H]+

Các ví dụ 213-221

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 212a trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 11 dưới đây.

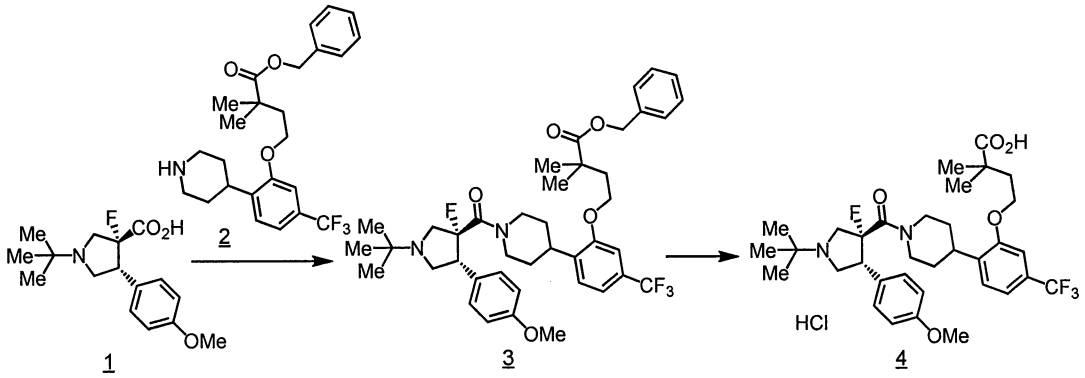
Bảng 11

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
213		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+
214		2 HCl (APCI) : m/z 632 [M+H]+
215		2 HCl (APCI) : m/z 648 [M+H]+
216		2 HCl (APCI) : m/z 582 [M+H]+
217		2 HCl (ESI) : m/z 620 [M+H]+
218		2 HCl (APCI) : m/z 626 [M+H]+

219		3 HCl (APCI) : m/z 725 [M+H]+
220		3 HCl (APCI) : m/z 675 [M+H]+
221		2 HCl (APCI) : m/z 688 [M+H]+

Ví dụ 222

[Công thức hóa học 55]



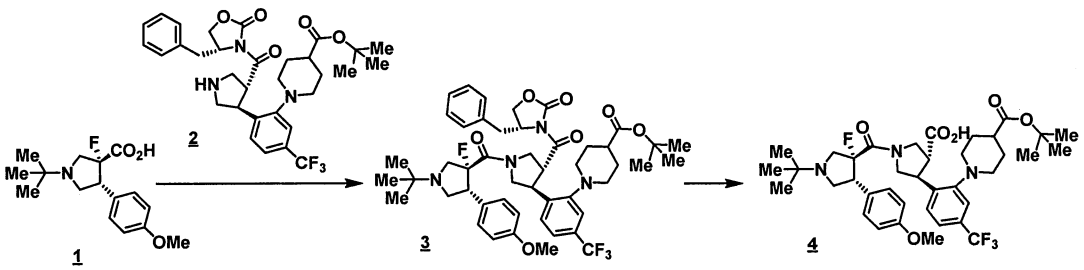
(1) Hợp chất 1 và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ trên đây 10 để thu được hợp chất 3 (138mg). (ESI): m/z 727 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 trong metanol (6ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 41mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 4-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-

yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenoxy]-2,2-dimetylbutanoic hydroclorua 4 (127mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 637 [M+H]+

Ví dụ 223

[Công thức hóa học 56]

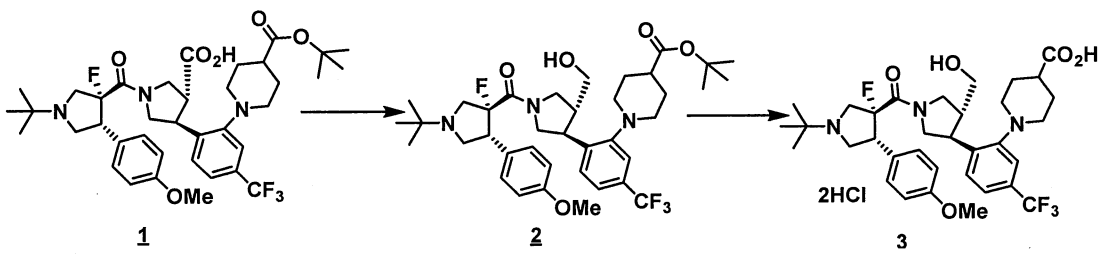


(1) Hợp chất 1 và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ trên đây 10 để thu được hợp chất 3 (300mg). MS (ESI): m/z 879 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung dung dịch nước (1ml) lithi hydroxit (monohydrat) (17mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 410µl), sau đó nước và diclometan được bổ sung vào đó, và được khuấy. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-80:20) để thu được axit (3R,4S)-4-{2-[4-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-1-yl]-4-(triflometyl)phenyl}-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-carboxylic 4 (204mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 720 [M+H]+

Ví dụ 224

[Công thức hóa học 57]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (116mg) trong 1,2-dimetoxyetan (2ml) được bổ sung N-metylmorpholin (20µl) và isobutyl cloformat (23µl) trong môi trường nitơ và trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong

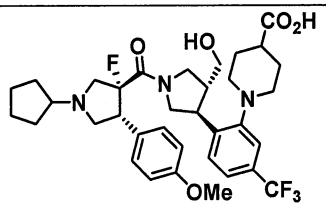
1 giờ. Chất kết tủa không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được bổ sung dung dịch nước (1ml) natri borohyđrua (9mg) trong môi trường nitơ và trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-30:70) để thu được hợp chất 2 (97mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 706 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (94mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (500µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để trung hòa hỗn hợp thành pH=7, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-75:25). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 67µl), và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic acid dihydroclorua 3 (84mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 650 [M+H]+

Ví dụ 225

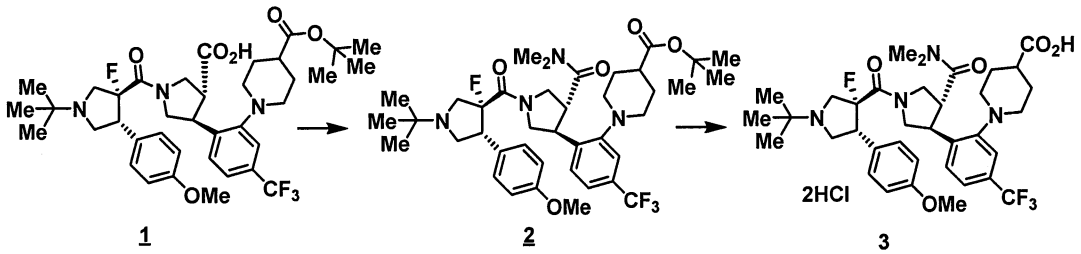
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 224 trên đây để thu được hợp chất trong bảng 12 dưới đây.

Bảng 12

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
225		2 HCl (APCI) : m/z 662 [M+H]+

Ví dụ 226

[Công thức hóa học 58]



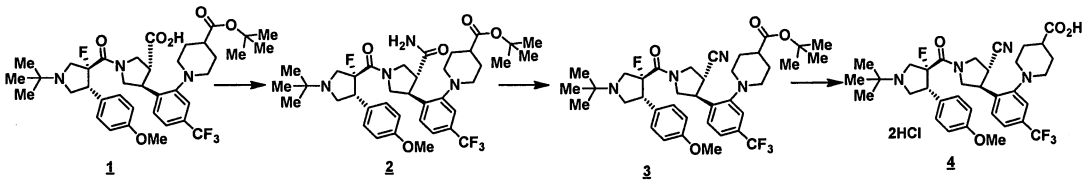
1 2 3

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (80mg) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung dimetylamin (2mol/l dung dịch trong tetrahydrofuran, 220µl), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (84mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (60mg), và trietylamin (61µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=70:30-20:80) để thu được hợp chất 2 (55mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 747 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (53mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 6ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(dimetylcarbamoyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 3 (50mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 691 [M+H]+

Ví dụ 227

[Công thức hóa học 59]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (140mg) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung amoni clorua (20mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (73mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (52mg), và trietylamin (106µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-94:6) để thu được hợp chất 2 (129mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 719 [M+H]+

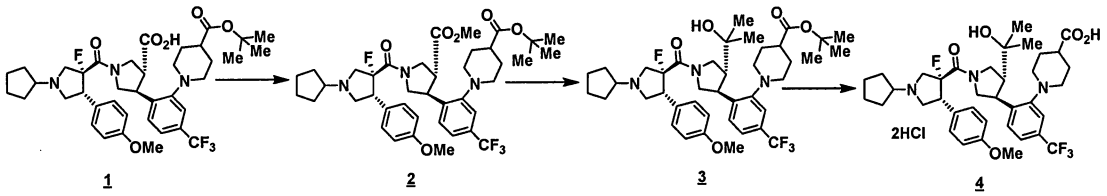
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (128mg) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung xyanuric clorua trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh (99mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đá và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-93:7) để thu được hợp chất 3 (118mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 701 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (117mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (500µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để trung hòa hỗn hợp thành pH=7, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-85:15). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 84µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô

dưới áp suất giảm để thu được axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-xyanopyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 4 (100mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 645 [M+H]+

Ví dụ 228

[Công thức hóa học 60]



1 2 3 4

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (150mg), mà thu được bằng cách xử lý hợp chất ban đầu tương ứng theo cách tương tự như trong ví dụ 223 trên đây, trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung metyl iodua (19µl) và kali cacbonat (55mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 2 (111mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 746 [M+H]+

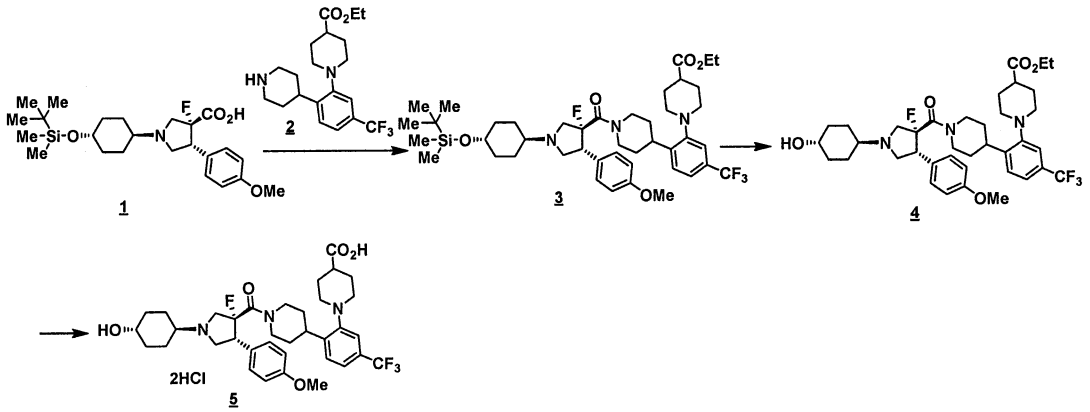
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (110mg) trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung từng giọt metylmagie bromua (3mol/ml, 172µl) trong môi trường nitơ và trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó etyl axetat được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 3 (30mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 746 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (29mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (500µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch

nước natri hydro cacbonat bão hòa để trung hòa hỗn hợp thành pH=7, và được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-85:15). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 20µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic acid dihydroclorua 4 (18mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 690 [M+H]+

Ví dụ 229

[Công thức hóa học 61]



(1) Hợp chất 1 và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ trên đây 10 để thu được hợp chất 3 (93mg). MS (APCI) m/z 819 [M+H]+

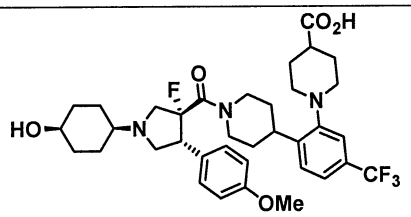
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 trong 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 500µl). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-94:6) để thu được hợp chất 4. MS (ESI): m/z 704 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 trong etanol (1ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 220µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 220µl) được bổ sung vào đó, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung clorofom và nước, hỗn hợp này được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 55µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 5 (65mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 676 [M+H]+

Ví dụ 230

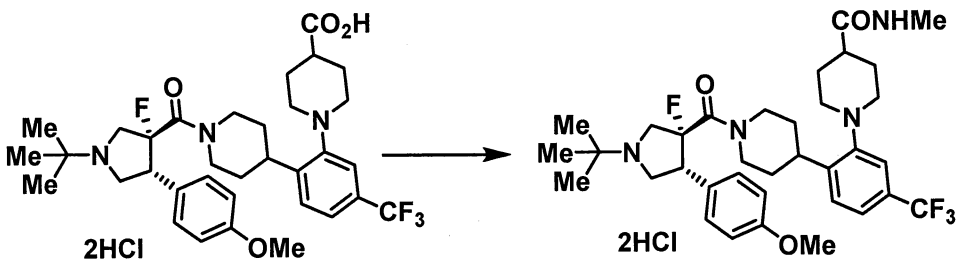
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 229 trên đây để thu được hợp chất trong bảng 13 dưới đây.

Bảng 13

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
230		2 HCl (ESI) : m/z 676 [M+H]+

Ví dụ 231

[Công thức hóa học 62]



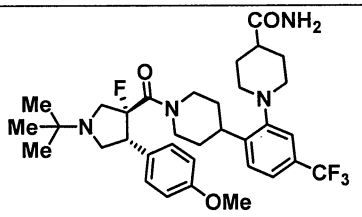
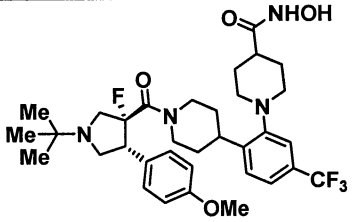
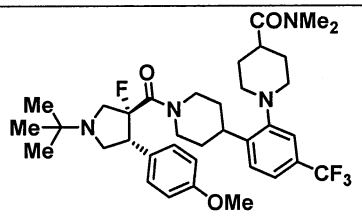
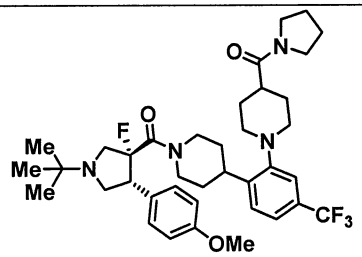
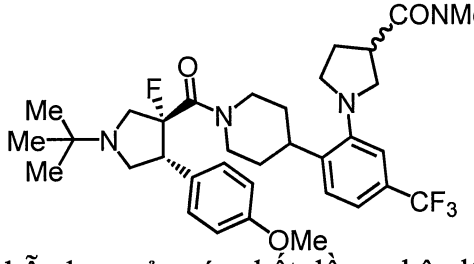
1 2

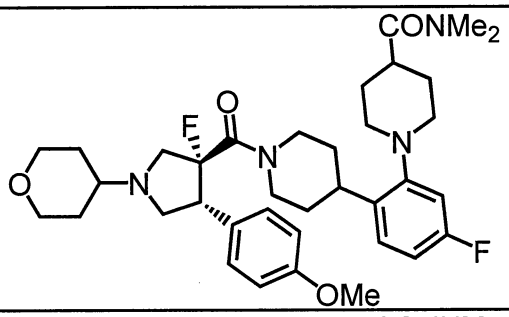
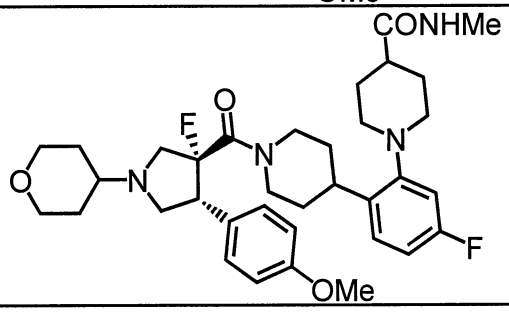
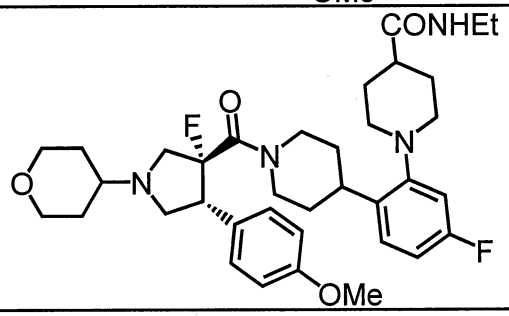
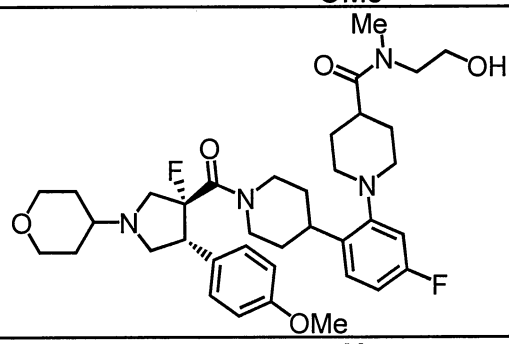
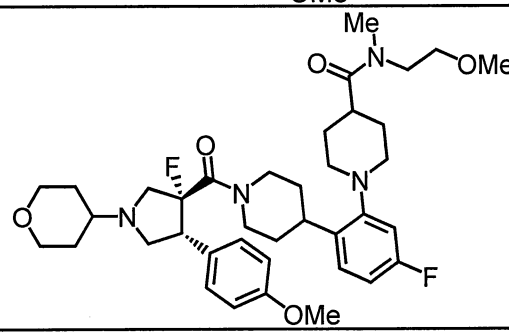
Dung dịch chứa hợp chất 1 (101mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung metylamin hydroclorua (21mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (61mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (65mg), và trietylamin (111µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung metylamin hydroclorua (21mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (61mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (44mg), và trietylamin (111µl), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong clorofom (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]-N-metylpiperidin-4-carboxamit dihydroclorua 2 (50mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 647 [M+H]+

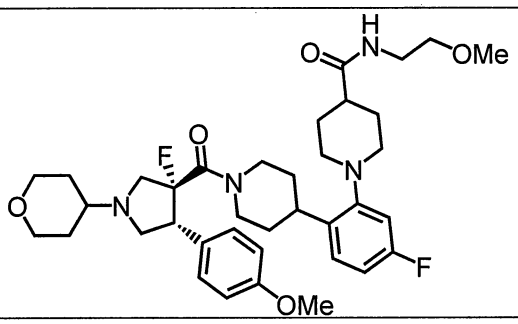
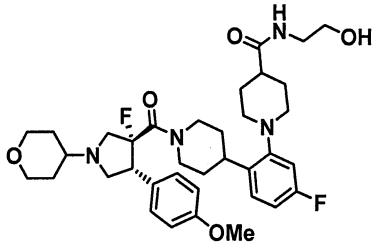
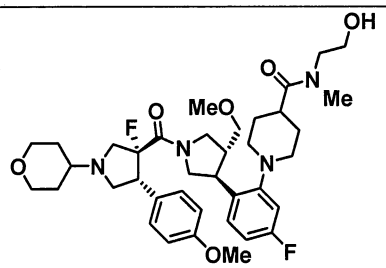
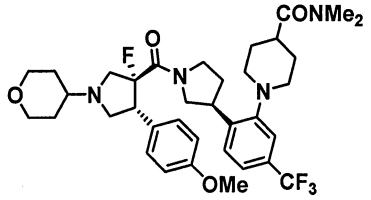
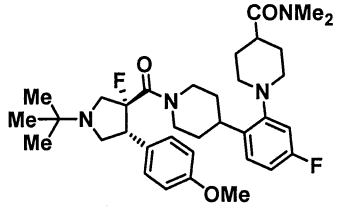
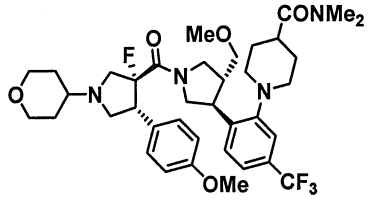
Các ví dụ 232-267

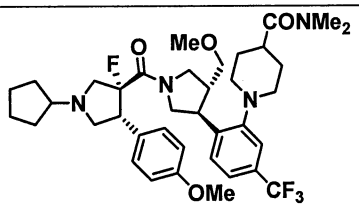
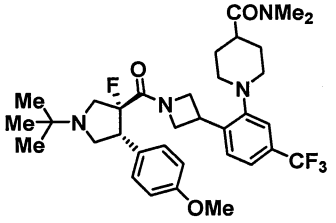
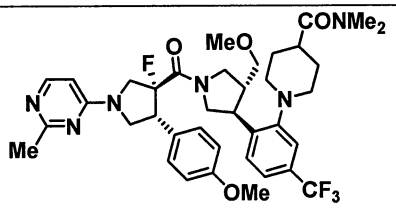
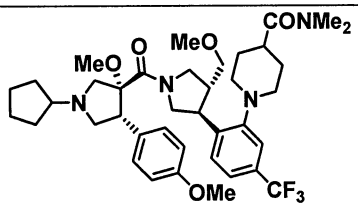
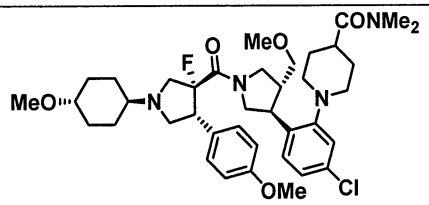
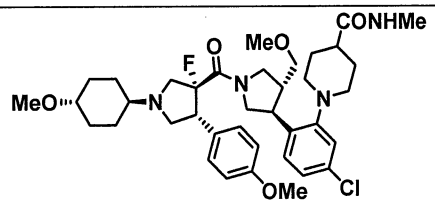
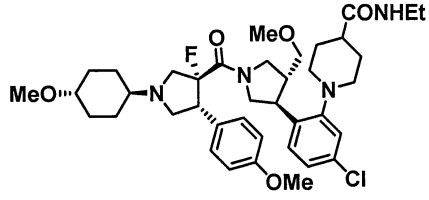
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 231 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 14 dưới đây.

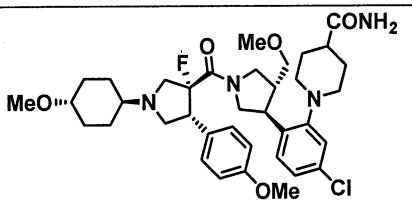
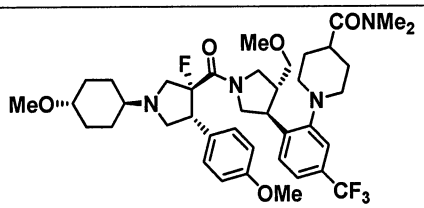
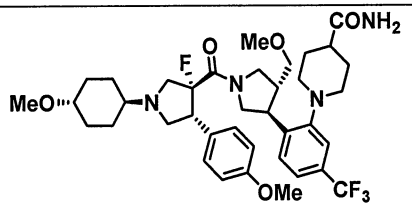
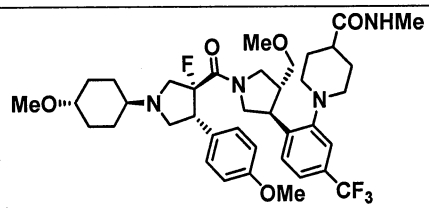
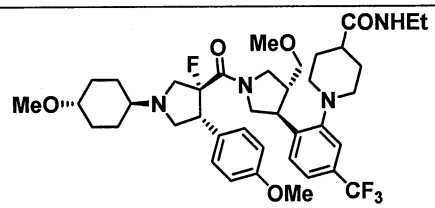
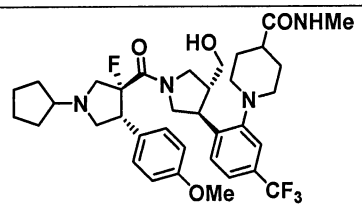
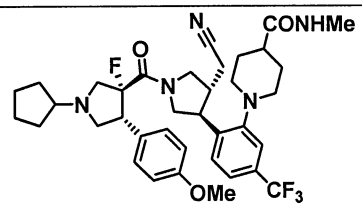
Bảng 14

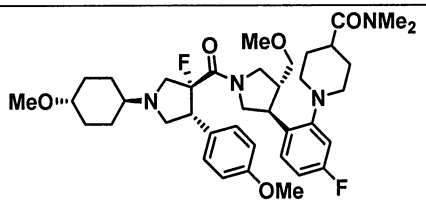
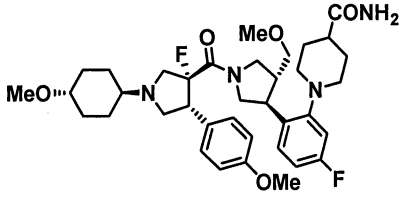
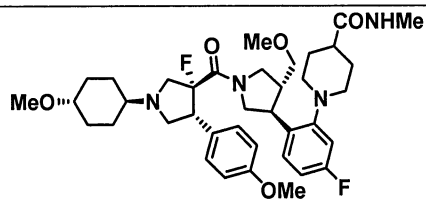
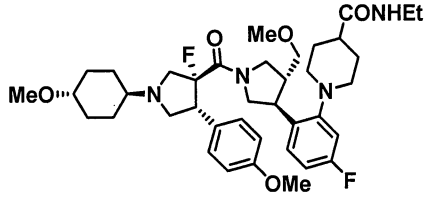
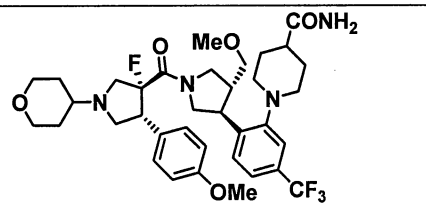
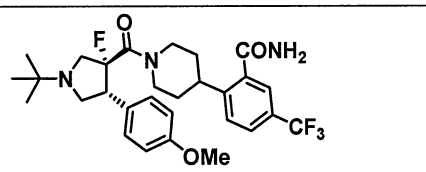
Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
232		2 HCl (ESI) : m/z 633 [M+H]+
233		2 HCl (ESI) : m/z 649 [M+H]+
234		2 HCl (ESI) : m/z 661 [M+H]+
235		2 HCl (ESI) : m/z 687 [M+H]+
236	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	2 HCl (ESI): m/z 647 [M+H]+

237		2 HCl (ESI): m/z 639 [M+H]+
238		2 HCl (APCI): m/z 625 [M+H]+
239		2 HCl (APCI): m/z 639 [M+H]+
240		2 HCl (APCI): m/z 669 [M+H]+
241		2 HCl (APCI): m/z 683 [M+H]+

242		2 HCl (APCI): m/z 669 [M+H]+
243		2 HCl (APCI) : m/z 655 [M+H]+
244		2 HCl (ESI) : m/z 699 [M+H]+
245		2 HCl (APCI) : m/z 675 [M+H]+
246		2 HCl (ESI) : m/z 611 [M+H]+
247		2 HCl (ESI) : m/z 719 [M+H]+

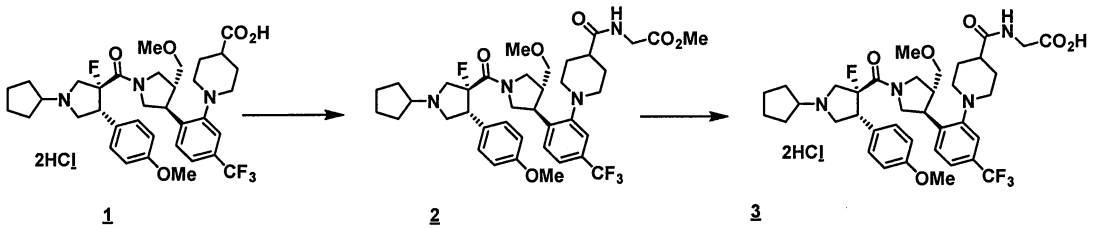
248		2 HCl (ESI) : m/z 703 [M+H]+
249		2 HCl (ESI) : m/z 633 [M+H]+
250		2 HCl (APCI) : m/z 727 [M+H]+
251		2 HCl (APCI) : m/z 715 [M+H]+
252		2 HCl (APCI) : m/z 713/715 [M+H]+
253		2 HCl (APCI) : m/z 699/701 [M+H]+
254		2 HCl (APCI) : m/z 713/715 [M+H]+

255		2 HCl (APCI) : m/z 685/687 [M+H]+
256		2 HCl (ESI) : m/z 747 [M+H]+
257		2 HCl (ESI) : m/z 719 [M+H]+
258		2 HCl (ESI) : m/z 733 [M+H]+
259		2 HCl (ESI) : m/z 747 [M+H]+
260		2 HCl (ESI) : m/z 675 [M+H]+
261		2 HCl (ESI) : m/z 684 [M+H]+

262		2 HCl (ESI) : m/z 697[M+H]+
263		2 HCl (ESI) : m/z 669 [M+H]+
264		2 HCl (ESI) : m/z 683 [M+H]+
265		2 HCl (ESI) : m/z 697 [M+H]+
266		2 HCl (ESI) : m/z 691 [M+H]+
267		Dạng tự do (ESI) : m/z 550[M+H]+

Ví dụ 268

[Công thức hóa học 63]



1 2 3

(1) Hợp chất 1 (60mg), glyxin metyl este hydroclorua (15mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (31mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (22mg), và trietylamin (45µl) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ

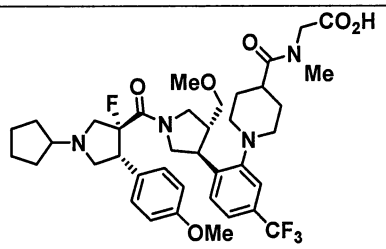
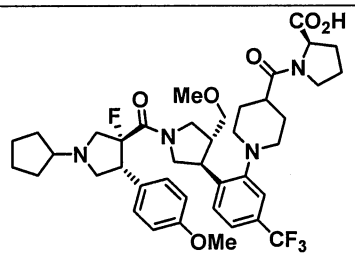
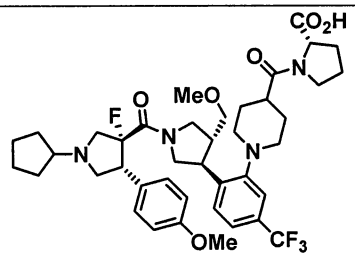
sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=60:40-30:70) để thu được hợp chất 2 (57mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 747 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (56mg) trong metanol (1ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 300µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 300µl), và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat, được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric-1,4-etyl axetat (4mol/l, 94µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được N-[(1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-yl)cacbonyl]glyxin dihydroclorua 3 (82mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 733 [M+H]+

Các ví dụ 269-271

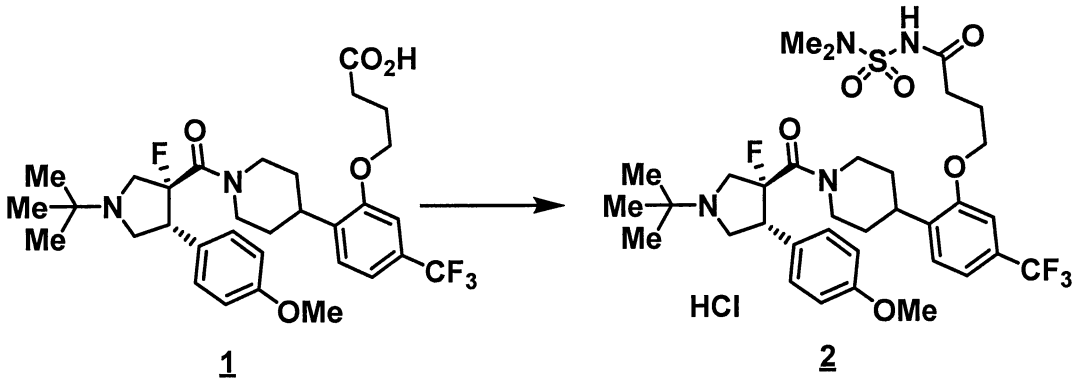
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 268 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 15 dưới đây.

Bảng 15

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
269		2 HCl (APCI) : m/z 747 [M+H]+
270		2 HCl (APCI) : m/z 773 [M+H]+
271		2 HCl (APCI) : m/z 773 [M+H]+

Ví dụ 272

[Công thức hóa học 64]



1 2

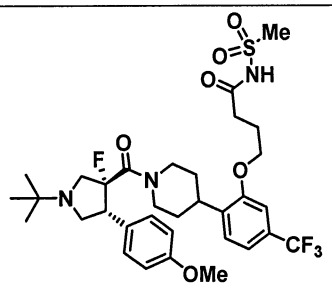
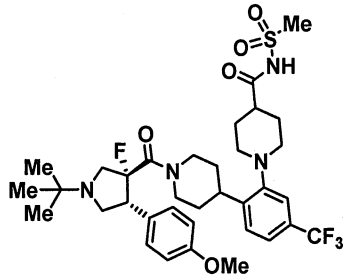
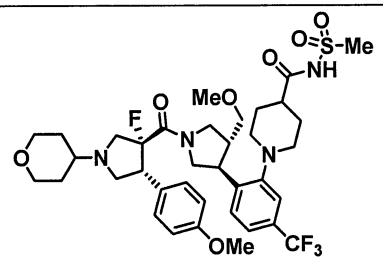
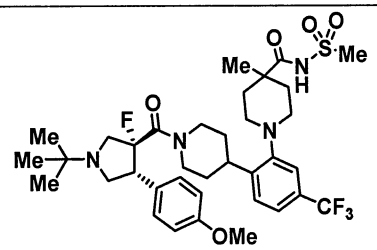
Dung dịch chứa hợp chất 1 (150mg) trong clorofom (1ml)/tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung N,N-dimetylsulfamit (62mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (96mg), và 4-dimetylaminopyridin (16mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 65 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-91:9). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong

diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 63µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột trong dung môi trộn lẫn của diisopropylete và heptan, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 4-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenoxy]-N-(dimetylsulfamoyl)butanamit hydroclorua 2 (159mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 715 [M+H]+

Các ví dụ 273-276

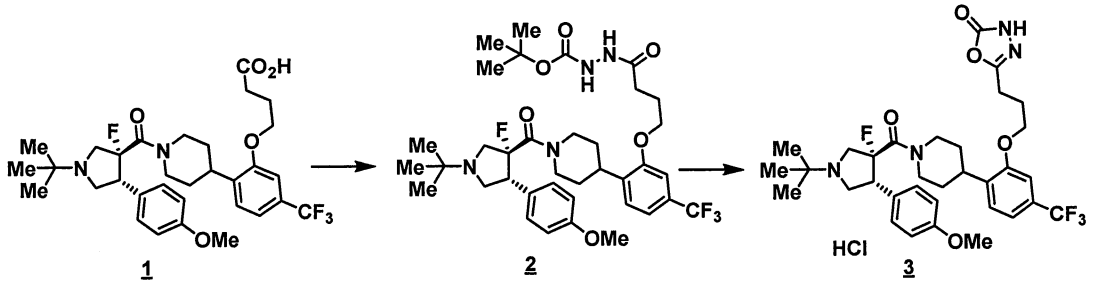
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 272 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 16 dưới đây.

Bảng 16

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
273		HCl (APCI) : m/z 686 [M+H]+
274		2 HCl (ESI) : m/z 711 [M+H]+
275		2 HCl (ESI) : m/z 769 [M+H]+
276		2 HCl (ESI) : m/z 725 [M+H]+

Ví dụ 277

[Công thức hóa học 65]



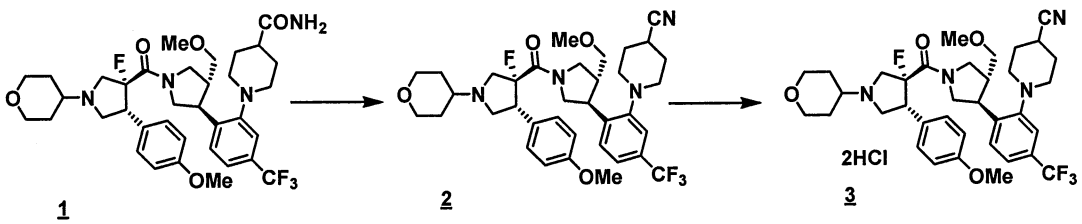
(1) dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg), t-butyl carbazat (66mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (127mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (90mg), và trietylamin (138µl) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 65 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-95:5) để thu được hợp chất 2 (188mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 723 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (180mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran, 1,1'-cacbonyldiimidazol (203mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 63µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 5-{3-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenoxy]propyl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on hydroclorua 3 (93mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 649 [M+H]+

Ví dụ 278

[Công thức hóa học 66]

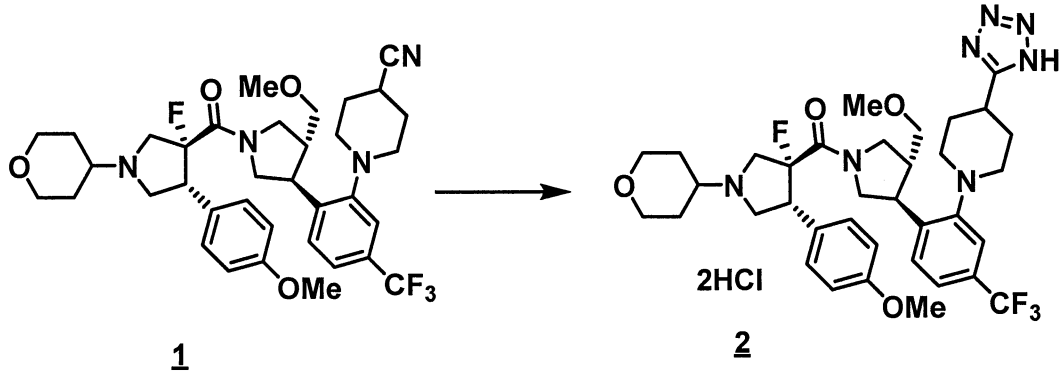


Dung dịch chứa hợp chất 1 (310mg) trong N,N-dimetylformamit (4,5ml) được bổ sung xyanuric clorua (166mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung

nước đá và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=60:40-30:70) và sau đó sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-94:6) để thu được hợp chất 2 (185mg) ở dạng bột không màu. Dung dịch chứa hợp chất 2 (35mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 26µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-cacbonitril dihydroclorua 3 (34mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 673 [M+H]+

Ví dụ 279

[Công thức hóa học 67]

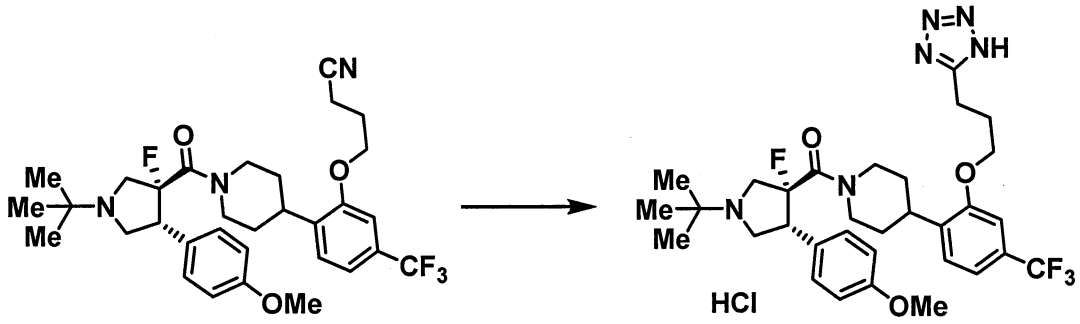


Dung dịch chứa hợp chất 1 (80mg) và tri-n-butyltin azit (331µl) trong toluen (2ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 17 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 60µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl][(3R,4S)-3-(metoxymetyl)-4-{2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]-4-

(triflometyl)phenyl}pyrolidin-1-yl]metanon dihydroclorua 2 (66mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 716 [M+H]+

Ví dụ 280

[Công thức hóa học 68]

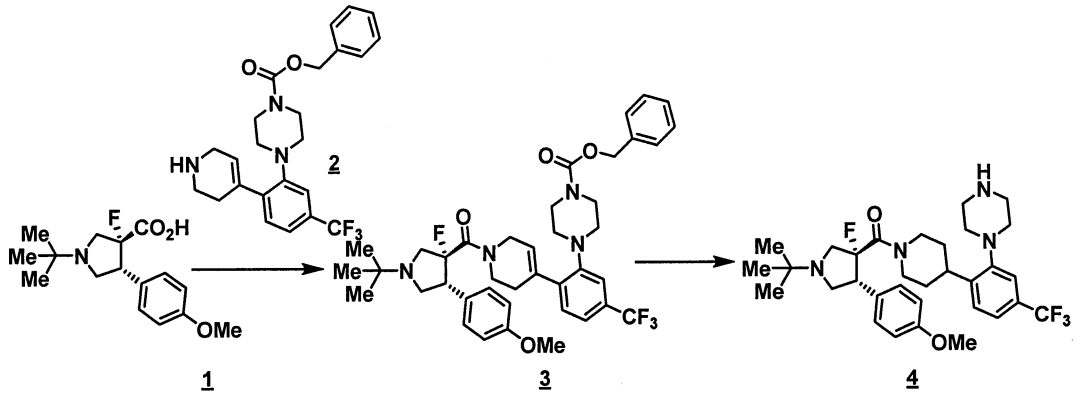


1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (193mg) và tri-n-butyltin azit (901µl) trong toluen (6ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 14 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-95:5-80:20). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl](4-{2-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propoxy]-4-(triflometyl)phenyl}piperidin-1-yl)metanon hydroclorua 2 (66mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 633 [M+H]+

Ví dụ 281

[Công thức hóa học 69]



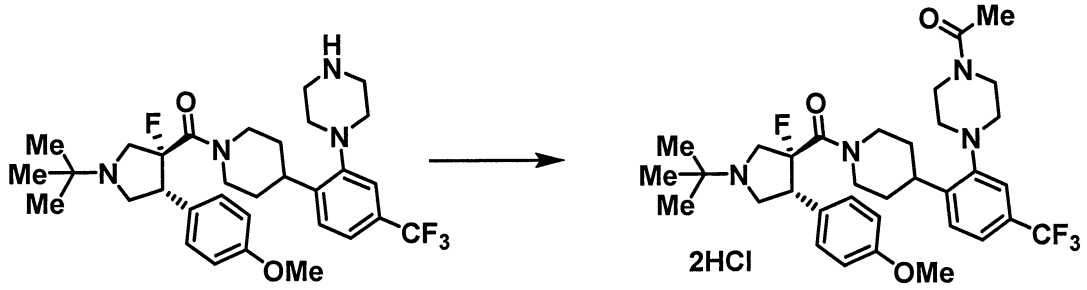
1 3 4

(1) Hợp chất 1 và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ trên đây 10 để thu được hợp chất 3 (500mg).

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 trong metanol (10ml)/tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 250mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) và ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (10ml) và paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 125mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung diclometan và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, hỗn hợp này được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]{4-[2-(piperazin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-yl}metanon 4 (379mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 591 [M+H]+

Ví dụ 282

[Công thức hóa học 70]

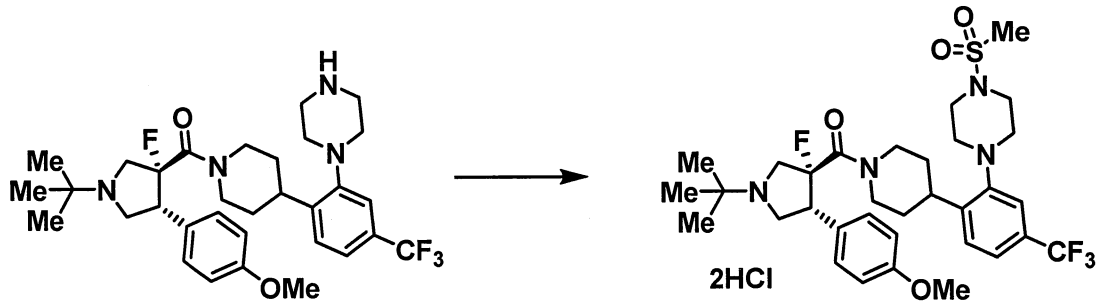


Dung dịch chứa hợp chất 1 (90mg) và diisopropyletylamin (52µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung axetyl clorua (16µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và diclometan, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=75:25-25:75). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl),

sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-{4-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}etanon dihydroclorua 2 (86mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 633 [M+H]+

Ví dụ 283

[Công thức hóa học 71]

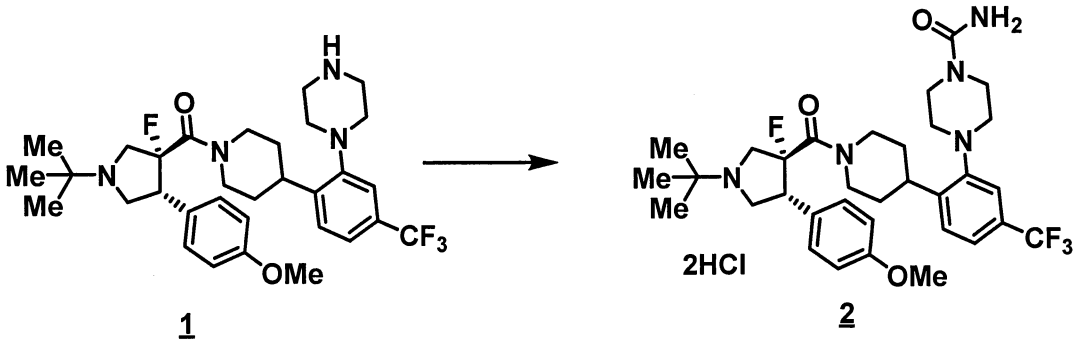


1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (90mg) và diisopropyletylamin (52µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (17µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và diclometan, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-40:60). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl](4-{2-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-(triflometyl)phenyl}piperidin-1-yl)metanon dihydroclorua 2 (93mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 669 [M+H]+

Ví dụ 284

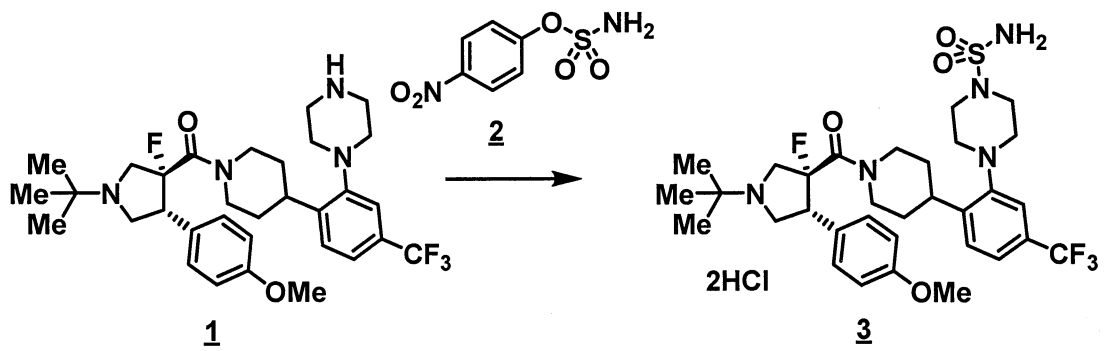
[Công thức hóa học 72]



Dung dịch chứa hợp chất 1 (90mg) và trietylamin (71µl) trong diclometan (3ml) được bổ sung trimetylsilyl isoxyanat (406µl) trong khi khuấy, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-88:12). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 100µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 4-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-carboxamit dihydroclorua 2 (87mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 634 [M+H]+

Ví dụ 285

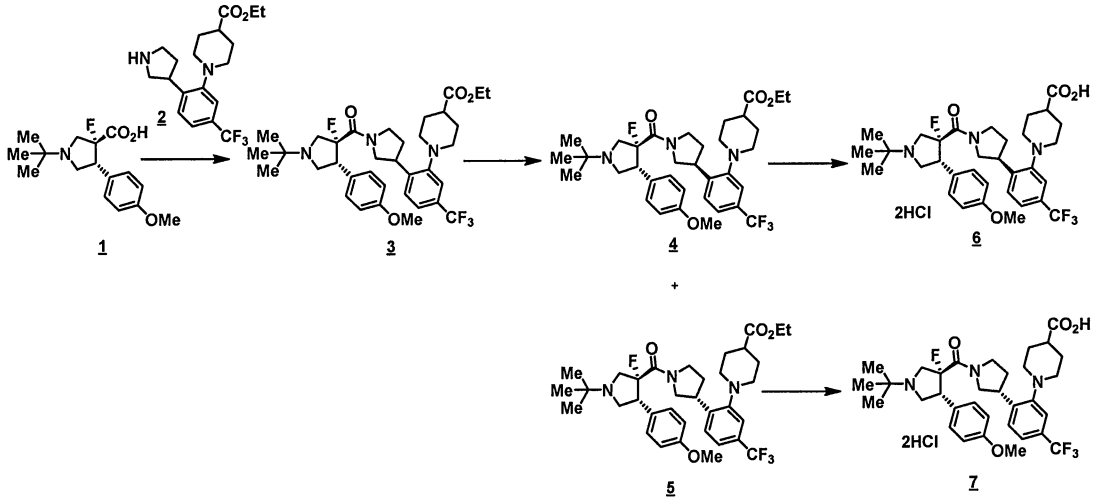
[Công thức hóa học 73]



Dung dịch chứa hợp chất 1 (90mg) và hợp chất 2 (39mg) thu được bằng phương pháp được mô tả trong US5192785 trong clorofom (1,5ml)/axetonitril (1,5ml) được bổ sung trietylamin (105µl) trong khi khuấy, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-93:7). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 75µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 4-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-sulfonamit dihydroclorua 3 (87mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 670 [M+H]+

Các ví dụ 286a, 286b

[Công thức hóa học 74]



(1) Hợp chất 1 (430mg) và hợp chất 2 (343mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 10 để thu được hợp chất 3 (492mg) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. MS (APCI): m/z 648 [M+H]+

(2) Hợp chất 3 (420mg) được tách và được tinh chế bằng HPLC bất đối (CHIRALPAK IA (20 x 250mm) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION, pha

động: hexan/etanol/dietylamin=60/40/0,1, tốc độ dòng chảy: 10ml/phút) để thu được hợp chất quang học hoạt tính 4 (184mg) và hợp chất quang học hoạt tính 5 (169mg) ở dạng các bột không màu. Mỗi MS (APCI): m/z 648 [M+H]+. (thời gian duy trì của hợp chất 4 và hợp chất 5 trên HPLC là 6,28 phút và 7,52 phút, theo thứ tự, bằng CHIRALPAK IA-3 (4,6 x 150mm) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION, trong các điều kiện pha động: hexan/etanol/dietylamin=60/40/0,1, tốc độ dòng chảy: 0,500ml/phút, nhiệt độ cột: 25°C). Hợp chất amit thu được bằng cách ngưng tụ amin quang học hoạt tính thu được, mà thu được bằng phương pháp trong ví dụ tham khảo 100, với hợp chất 1 được xác nhận là hợp chất 5, và các hợp chất 4 và các hợp chất 5 được xác nhận là có các cấu hình trên, theo thứ tự.

(3) Hợp chất 4 và hợp chất 5 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 11 để thu được axit 1-{2-[(3S)-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 6 (ví dụ 286a) và axit 1-{2-[(3R)-1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 7 (ví dụ 286b) ở dạng các bột không màu, theo thứ tự. Mỗi MS (APCI): m/z 620 [M+H]+

Các ví dụ 287-294

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 286 trên đây để thu được hợp chất este ở dạng chất trung gian, và sau đó được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 17 dưới đây. Phân tích HPLC của este trung gian này được thực hiện bằng cột HPLC (4,6 x 150mm) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION, trong điều kiện tốc độ dòng chảy: 0,500ml/phút, nhiệt độ cột: 25°C, và các điều kiện sau đây.

Các điều kiện phân tích:

A: CHIRALPAK IA-3, pha động:

Hexan/Isopropanol/Tetrahydrofuran/Dietylamin=80/10/10/0,1

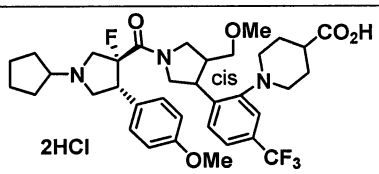
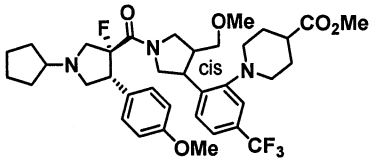
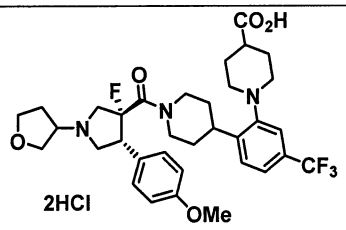
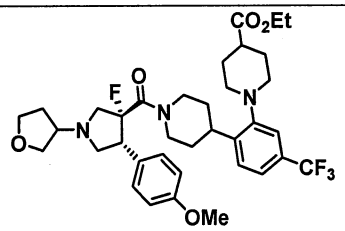
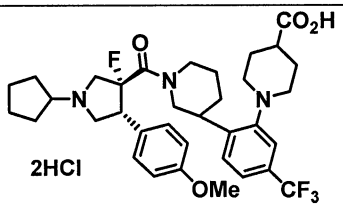
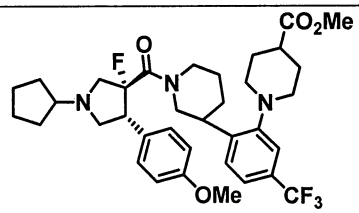
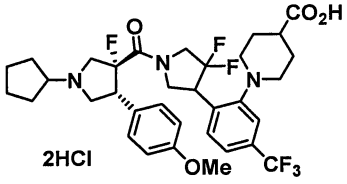
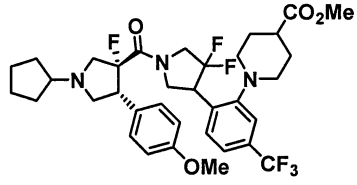
B: CHIRALPAK IC-3, pha động: Etanol/Dietylamin=100/0,1

C: CHIRALPAK IA-3, pha động: Hexan/Etanol/Dietylamin=80/20/0,1

D: CHIRALPAK IA-3, pha động:

Hexan/Isopropanol/Tetrahydrofuran/Dietylamin=80/10/10/0,1

Bảng 17

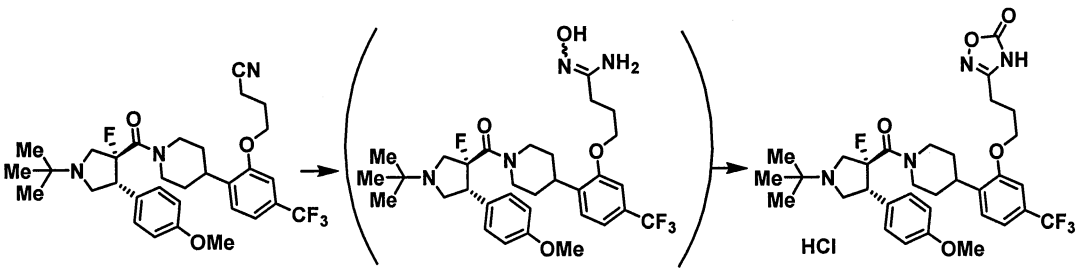
Ví dụ	Dạng cấu trúc	Chất trung gian este	R.T. 1)	A.C. 2)
287			10,48 phút	A
288	MS (ESI) : m/z 676 [M+H]+	MS (ESI) : m/z 690 [M+H]+	13,77 phút	
289			13,45 phút	B
290	MS (APCI) :m/z 648 [M+H]+	MS (ESI) : m/z 676 [M+H]+	16,70 phút	
291			8,27 phút	C
292	MS (ESI) : m/z 646 [M+H]+	MS (ESI) : m/z 660 [M+H]+	9,51 phút	
293			8,25 phút	D
294	MS (ESI) : m/z 668 [M+H]+	MS (ESI) :m/z 682 [M+H]+	9,71 phút	

1) Thời gian duy trì của chất trung gian este

2) Điều kiện phân tích

Ví dụ 295

[Công thức hóa học 75]

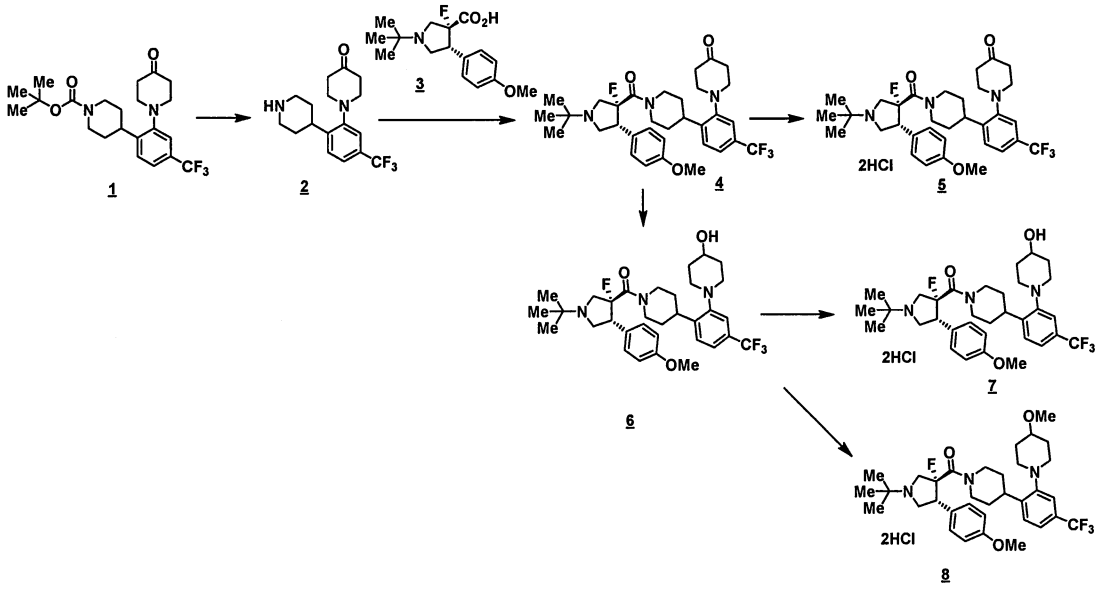


1 2

Dung dịch etanol (4ml) chứa hợp chất 1 (300mg), hydroxylamin hydroclorua (42mg), và trietylamin (106µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 62 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-90:10). Dung dịch chứa hỗn hợp thu được (165mg) và 1,1'-cacbonyldiimidazol (215mg) trong tetrahydrofuran (3ml) được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung nước và clorofom, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-93:7). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 66µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 3-{3-[2-(1-{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenoxy]propyl}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on hydroclorua 2 (57mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 649 [M+H]+

Các ví dụ 296a, 296b, 296c

[Công thức hóa học 76]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (302mg) trong clorofom (7ml) được bổ sung axit trifloaxetic (3,5ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh để điều chỉnh nó thành pH=8, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa hợp chất thu được (hợp chất 2) trong N,N-dimetylformamit (7,1ml) được bổ sung hợp chất 3 (314mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (272mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (193mg), và trietylamin (200µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 4 (403mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 604 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 4 (88mg) trong diclometan (1,5ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 70µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1-[2-(1-

{[(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-on dihydroclorua 5 (ví dụ 296a, 69mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 604 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (314mg) trong metanol (5ml) được bổ sung natri borohyđrua (24mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 6 (202mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 606 [M+H]+

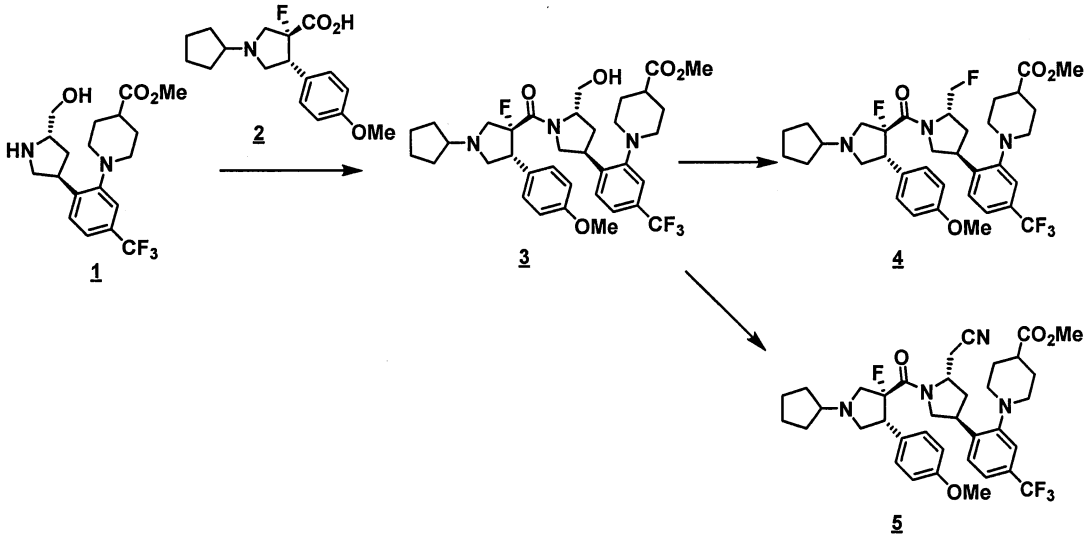
(4) Dung dịch chứa hợp chất 6 (100mg) trong diclometan (1,7ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 83µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]{4-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-yl}metanon dihydroclorua 7 (ví dụ 296b, 105mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 606 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 6 (150mg) trong N,N-dimetylformamit (1,2ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 15mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó metyl iodua (31µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 50mg) và metyl iodua (160µl), và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, được khuấy, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 50µl), và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-

1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]{4-[2-(4-metoxypiperidin-1-yl)-4-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-yl}metanon dihydroclorua 8 (ví dụ 296c, 62mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 620 [M+H]+

Các ví dụ 297a, 297b, 297c

[Công thức hóa học 77]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (348mg) trong N,N-dimetylformamit (15ml) được bổ sung trietylamin (422µl) và N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit (204µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung hợp chất 2 (349mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (290mg), và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (206mg), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-50:50) để thu được metyl 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylat 3 (ví dụ 297a, 406mg). MS (ESI): m/z 676 [M+H]+

(2) trong môi trường nitơ, dung dịch chứa hợp chất 3 (101mg) trong diclometan (3ml) được bổ sung (dietylamino)sulfurtriflorua (59µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và

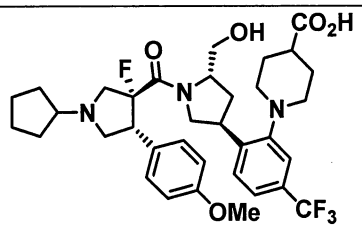
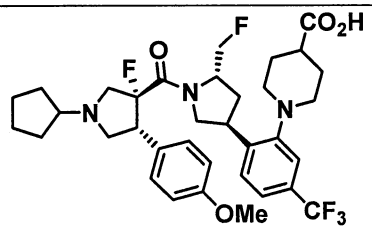
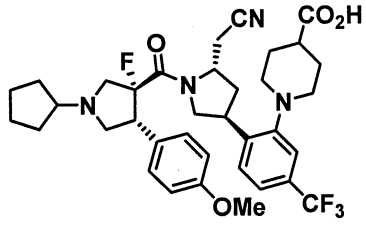
sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-60:40) và sau đó sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-30:70) để thu được axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(flometyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 4 (ví dụ 297b, 45mg). MS (ESI): m/z 678 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (119mg) và triphenylphosphin (370mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung axeton xyanohydrin (129µl) và dietyl azodicarboxylat (2,2mol/l toluen dung dịch, 640µl) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-30:70) để thu được metyl 1-{2-[(3S,5S)-5-(xyanometyl)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylat 5 (ví dụ 297c, 90mg). MS (ESI): m/z 685 [M+H]+

Các ví dụ 298-300

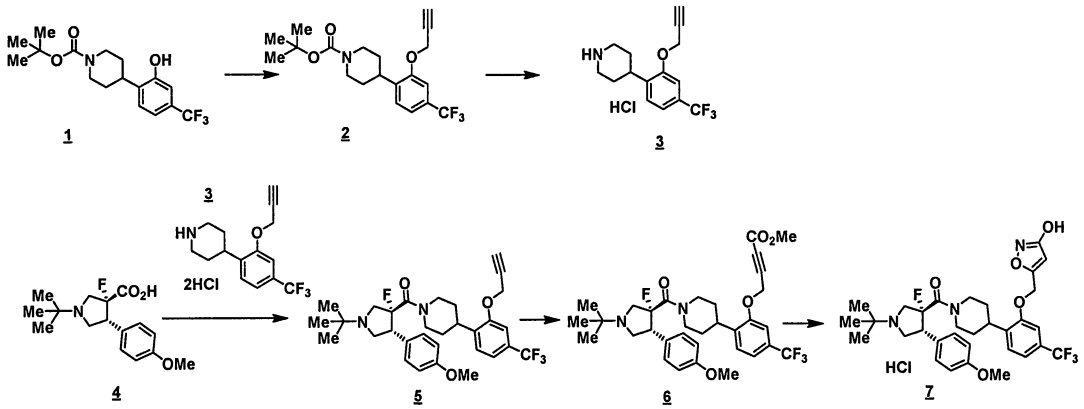
Mỗi hợp chất trong ví dụ 297a, ví dụ 297b, và ví dụ 297c nêu trên được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 11 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 18 dưới đây.

Bảng 18

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
298		2 HCl (ESI) : m/z 662 [M+H]+
299		2 HCl (ESI) : m/z 664 [M+H]+
300		2 HCl (ESI) : m/z 671 [M+H]+

Ví dụ 301

[Công thức hóa học 78]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (500mg), propargyl bromua (114µl), và kali cacbonat (400mg) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được khuấy trong điều kiện gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15)

để thu được hợp chất 2 (553mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 284 [M-Boc+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (340mg) trong 1,4-dioxan (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và hợp chất thu được 3 được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(3) Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 3 và hợp chất 4 (316mg) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung trietylamin (496µl), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (341mg), và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (242mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, nước, và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 5 (417mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 561 [M+H]+

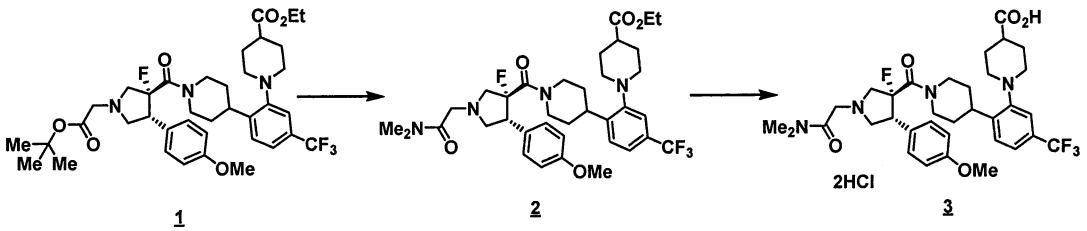
(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (410mg) trong dietylete (3ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa metyllithi-dietylete (1,14mol/ml, 772µl) trong môi trường nitơ ở -78°C, hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ, sau đó dung dịch chứa metyl cloformat (138mg) trong dietylete (1ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, và được khuấy. Lớp hữu cơ được tách, và lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-95:5) để thu được hợp chất 6 (416mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 619 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hydroxylamin hydroclorua (410mg) trong metanol (4ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/ml, 860µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, sau đó dung dịch chứa hợp chất 6 (410mg) trong metanol (2ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit xitric, sau đó nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và được khuấy. Lớp hữu cơ được tách, và lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 165µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được [(3R,4R)-1-tert-butyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl](4-{2-[(3-hydroxyisoxazol-5-yl)metoxy]-4-(triflometyl)phenyl}piperidin-1-yl)metanon hydroclorua 7 (140mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 620 [M+H]+

Ví dụ 302

[Công thức hóa học 79]



1 2 3

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (152mg) trong 1,4-dioxan (1,5ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 1,5ml), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung N,N-dimetylformamit (2ml), dung dịch nước chứa dimetylamin (50%, 38µl), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (81mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (57mg), và trietylamin (117µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, nước, và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=40:60-0:100).

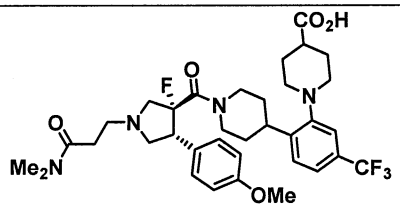
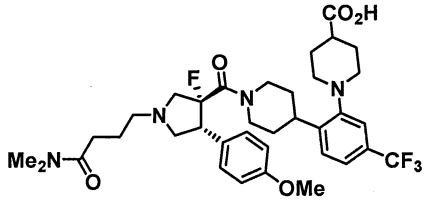
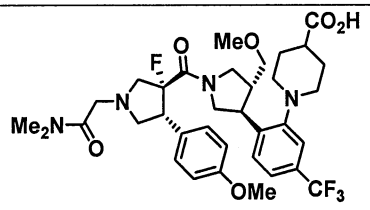
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (73mg) trong etanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 636µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được

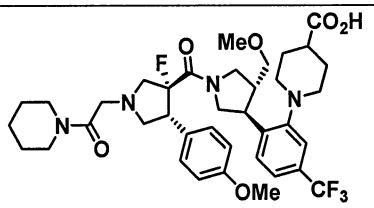
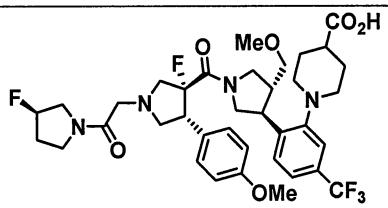
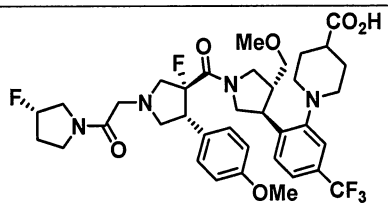
khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 650µl), và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung nước và diclometan, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-85:15). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 60µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 3 (72mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 663 [M+H]+

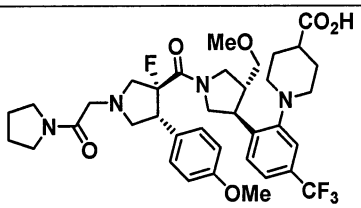
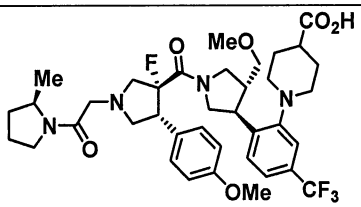
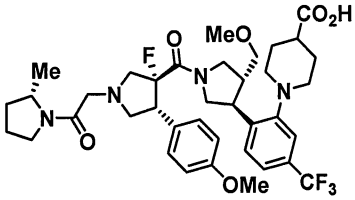
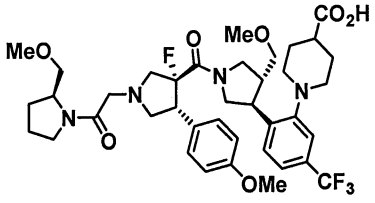
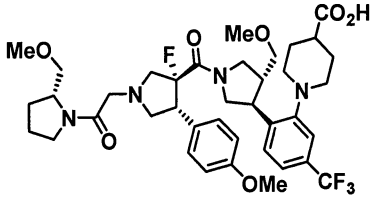
Các ví dụ 303-318

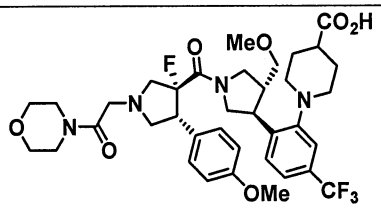
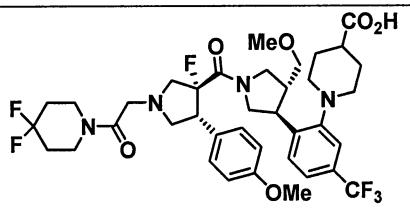
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 302 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 19 dưới đây.

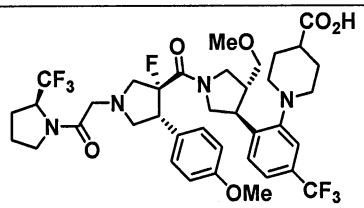
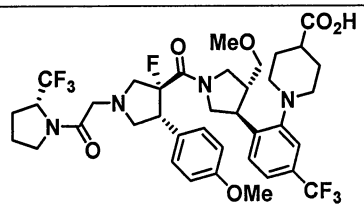
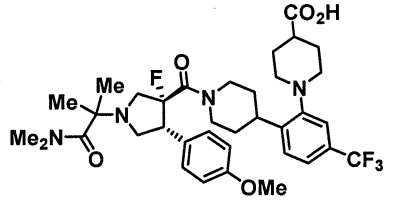
Bảng 19

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
303		2 HCl (APCI) : m/z 677 [M+H]+
304		2 HCl (ESI) : m/z 691 [M+H]+
305		2 HCl (ESI) : m/z 693 [M+H]+

306		2 HCl (APCI) : m/z 733 [M+H]+
307		2 HCl (APCI) : m/z 737 [M+H]+
308		2 HCl (APCI) : m/z 737 [M+H]+

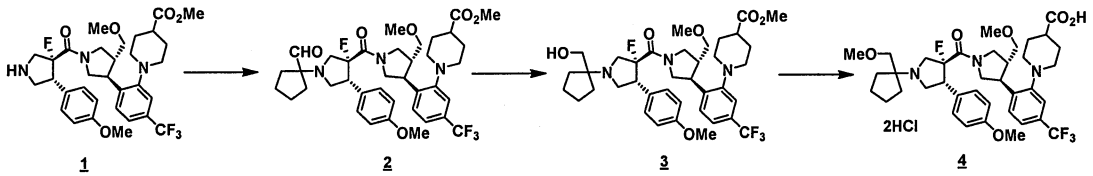
309		2 HCl (APCI) : m/z 719 [M+H]+
310		2 HCl (APCI) : m/z 733 [M+H]+
311		2 HCl (APCI) : m/z 733 [M+H]+
312		2 HCl (APCI) : m/z 763 [M+H]+
313		2 HCl (APCI) : m/z 763 [M+H]+

314		2 HCl (APCI) : m/z 735 [M+H]+
315		2 HCl (APCI) : m/z 769 [M+H]+

316		2 HCl (APCI) : m/z 787 [M+H]+
317		2 HCl (APCI) : m/z 787 [M+H]+
318		2 HCl (APCI) : m/z 691 [M+H]+

Ví dụ 319

[Công thức hóa học 80]



(1) Dung dịch chứa xyclopentancarboxaldehyt (51µl) trong dietylete (1ml) được bổ sung brom (18µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung brom (18µl), và được khuấy thêm 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước đá, hỗn hợp này được khuấy, được chiết bằng etyl axetat, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung 1,2-dimetoxyetan (2ml), kali cacbonat (100mg), và hợp chất 1

(150mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 giờ. Một chất thô khác chứa 1-brom-xyclopentancarboxaldehyt được điều chế tương tự từ xyclopentancarboxaldehyt (51µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, được khuấy, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-40:60) để thu được hợp chất 2 (111mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 718 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (110mg) trong tetrahydrofuran (1ml)/metanol (1ml) được bổ sung natri borohyđrua (7mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=60:40-20:80) để thu được hợp chất 3 (98mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 720 [M+H]+

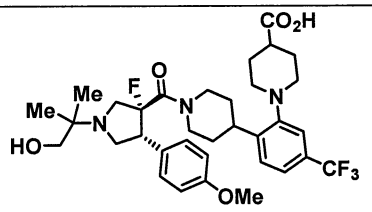
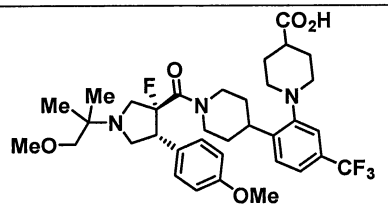
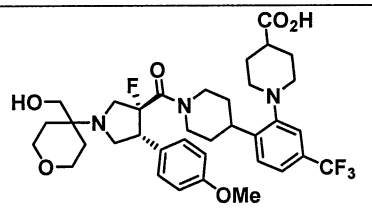
(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (96mg) trong N,N-dimetylformamit (1ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 6,4mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, sau đó metyl iodua (12,5µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri hyđrua (60% trong dầu, 6,4mg) và metyl iodua (12,5µl) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước và axit clohydric 1N để điều chỉnh nó thành pH=7, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (1ml), dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 266µl) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 266µl), được khuấy, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tạo huyền phù trong clorofom, chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-90:10). Dung dịch chứa hợp chất thu được trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl

axetat (4mol/l, 50µl), sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-[1-(metoxymetyl)xyclopentyl]-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic dihydroclorua 4 (70mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 720 [M+H]+

Các ví dụ 320-322

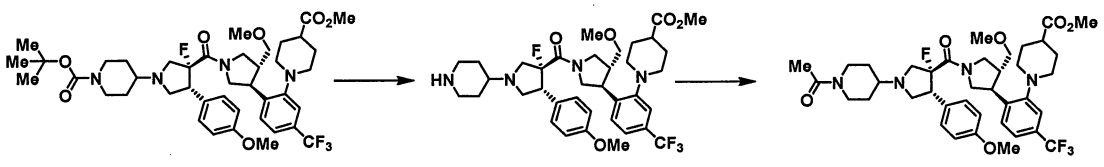
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 319 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 20 dưới đây.

Bảng 20

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
320		2 HCl (ESI) : m/z 650 [M+H]+
321		2 HCl (ESI) : m/z 664 [M+H]+
322		2 HCl (ESI) : m/z 692 [M+H]+

Ví dụ 323

[Công thức hóa học 81]



1 2 3

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (312mg) trong clorofom (3,9ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,9ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung clorofom

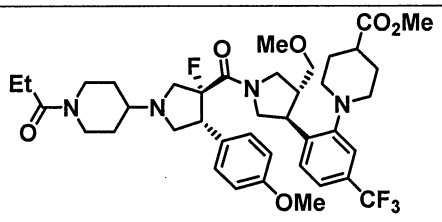
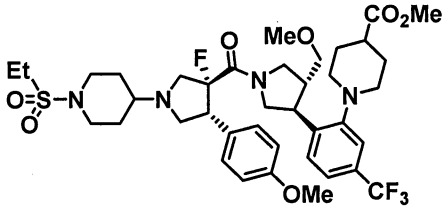
để pha loãng nó, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa hỗn hợp này, và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng clorofom, các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (280mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 705 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (100mg) và trietylamin (60µl) trong diclometan được bổ sung axetylclorua (20µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng clorofom, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=50:50-100:0) để thu được metyl 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-(1-axetylpiperidin-4-yl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylat 3 (62mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 747 [M+H]+

Các ví dụ 324-325

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 323 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 21 dưới đây.

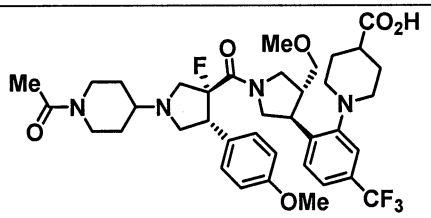
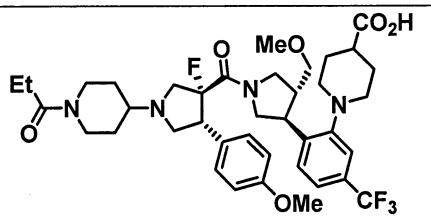
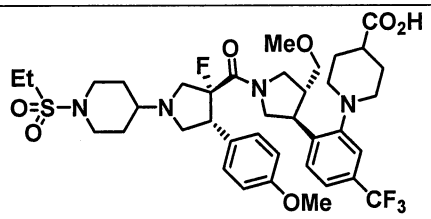
Bảng 21

Ví dụ	Hợp chất	MS
324		(ESI) :m/z 761 [M+H]+
325		(ESI) : m/z 797 [M+H]+

Các ví dụ 326-328

Mỗi hợp chất trong ví dụ 323, ví dụ 324, và ví dụ 325 nêu trên được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 11 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 22 dưới đây.

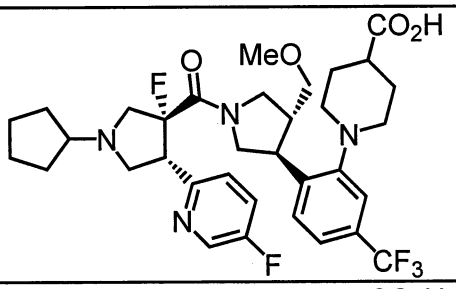
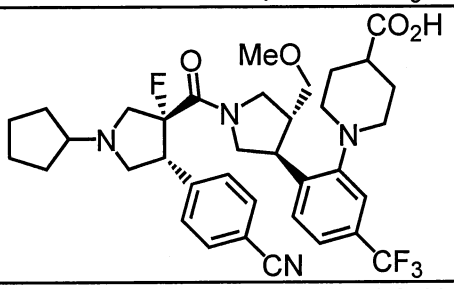
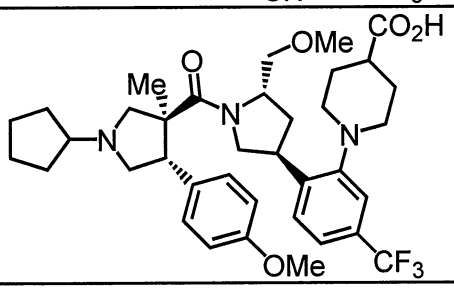
Bảng 22

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
326		2 HCl (ESI) : m/z 733 [M+H]+
327		2 HCl (ESI) : m/z 747 [M+H]+
328		2 HCl (ESI) : m/z 783 [M+H]+

Các ví dụ 329-331

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 23 dưới đây.

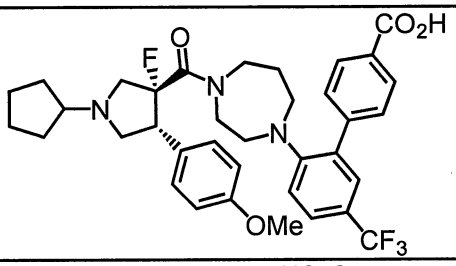
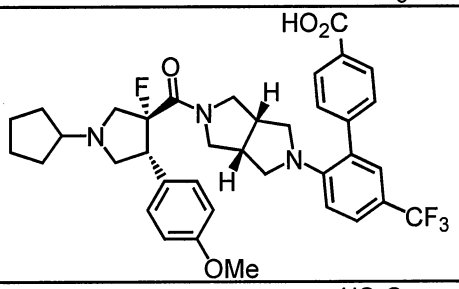
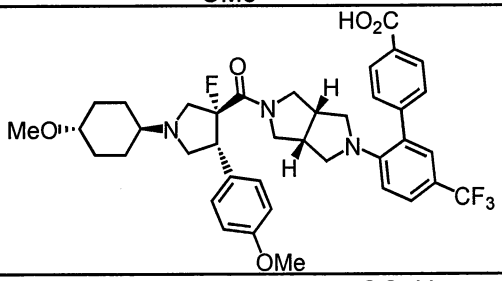
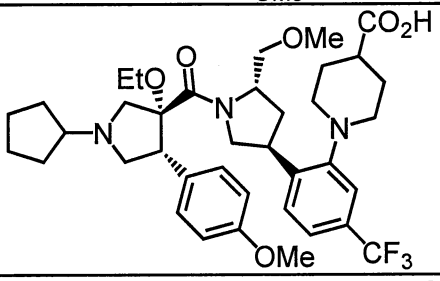
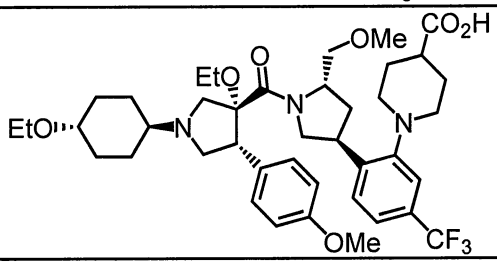
Bảng 23

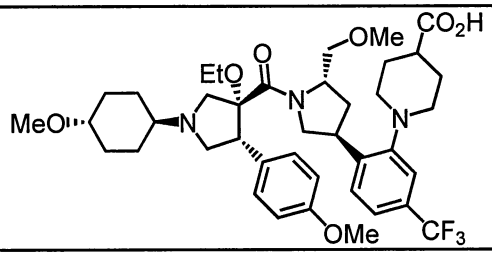
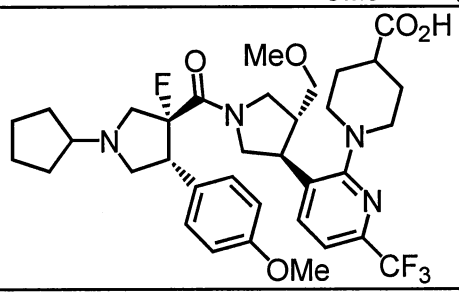
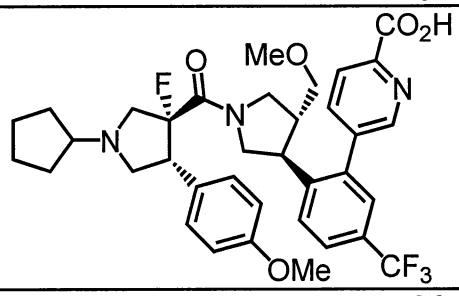
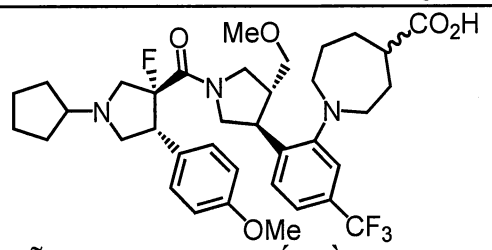
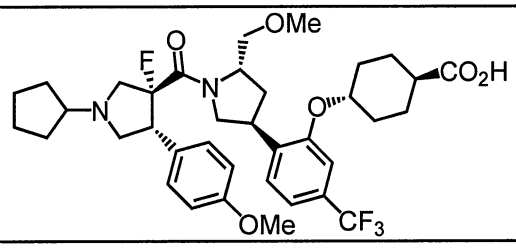
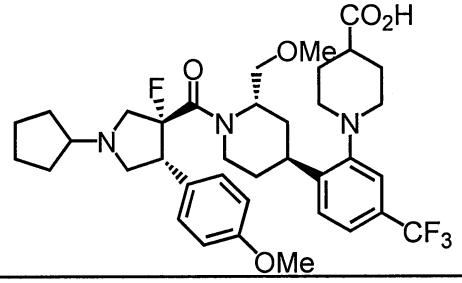
Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
329		3 HCl (APCI): m/z 665 [M+H]+
330		2 HCl (APCI): m/z 671 [M+H]+
331		2 HCl (ESI): m/z 672 [M+H]+

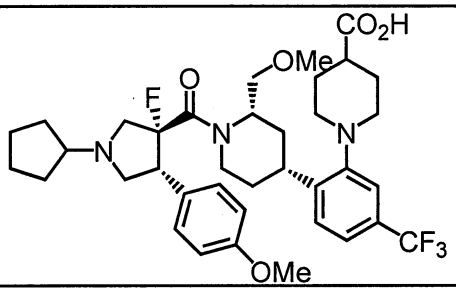
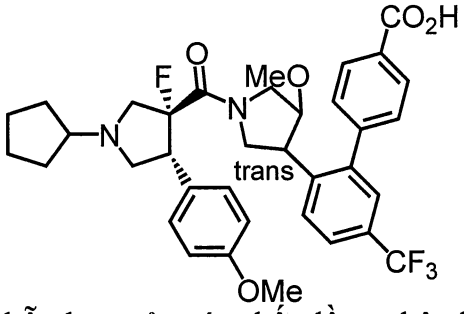
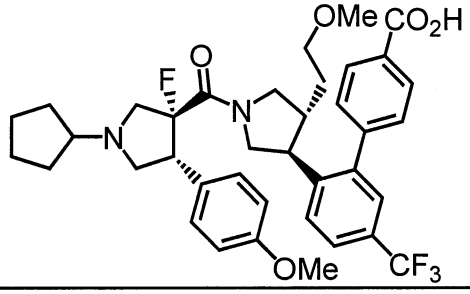
Các ví dụ 332-345

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 10 trên đây và sau đó là ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 24 dưới đây.

Bảng 24

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
332		2 HCl (ESI): m/z 654 [M+H]+
333		2 HCl (APCI): m/z 666 [M+H]+
334		2 HCl (APCI): m/z 710 [M+H]+
335		2 HCl (APCI): m/z 702 [M+H]+
336		2 HCl (ESI): m/z 760 [M+H]+

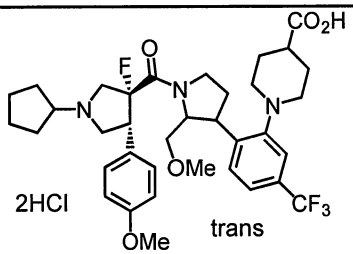
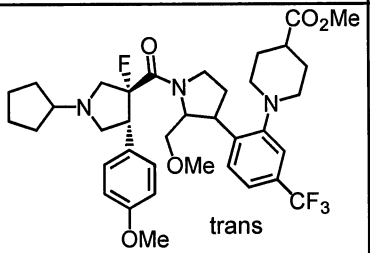
337		2 HCl (ESI): m/z 746 [M+H]+
338		2 HCl (ESI): m/z 677 [M+H]+
339		2 HCl (APCI): m/z 670 [M+H]+
340	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	2 HCl (APCI): m/z 690 [M+H]+
341		HCl (ESI): m/z 691 [M+H]+
342		2 HCl (APCI): m/z 690 [M+H]+

343		2 HCl (APCI): m/z 690 [M+H]+
344	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	HCl (APCI): m/z 655 [M+H]+
345		HCl (APCI): m/z 683 [M+H]+

Các ví dụ 346, 347

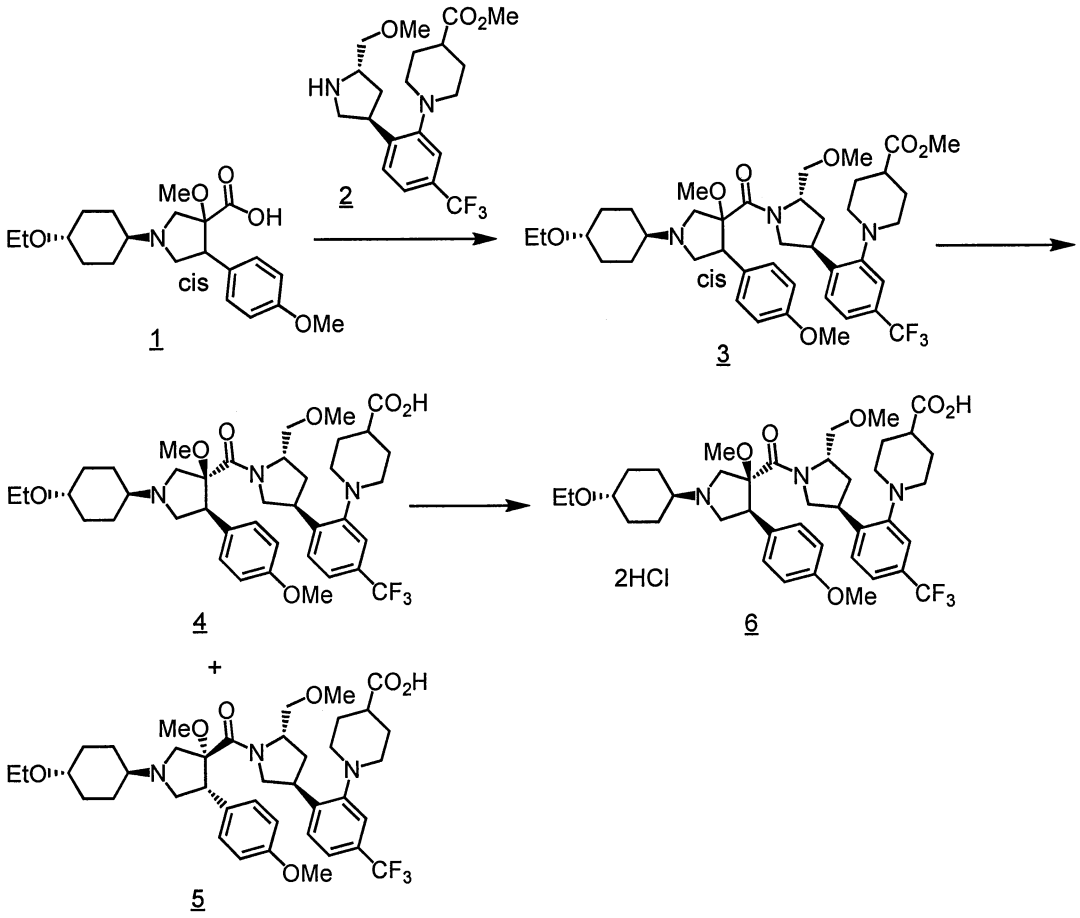
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 286 trên đâyđể thu được hợp chất este ở dạng chất trung gian, và sau đó được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 11 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 25 dưới đây. cột HPLC (CHIRALPAK IF (4,6 x 150mm)) được sản xuất bởi DAICEL CORPORATION được dùng trong việc phân tích HPLC chất trung gian este này, trong các điều kiện tốc độ dòng chảy: 0,500ml/phút, nhiệt độ cột: 25˚C, pha động: Hexan/Metanol/Tetrahydrofuran/Dietylamin=83/5/12/0,1.

Bảng 25

Ví dụ	Cấu trúc	Chất trung gian este	Thời gian duy trì của chất trung gian este
346	 2HCl trans MS (APCI): m/z 676 [M+H]+	 trans MS (APCI): m/z 690 [M+H]+	9,71 phút
347			12,88 phút

Ví dụ 348

[Công thức hóa học 82]



(1) Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 1 (100mg) và hợp chất 2 (124mg) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (96mg) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (68mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch

nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=85:15-65:35) để thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể của hợp chất 3 ở dạng bột không màu (118mg) của. MS (APCI): m/z 760 [M+H]+

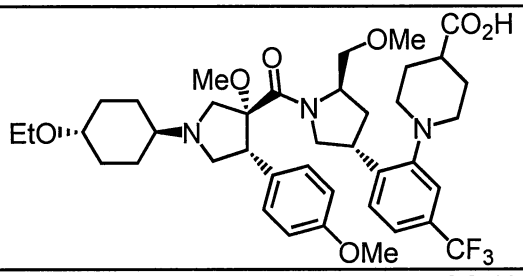
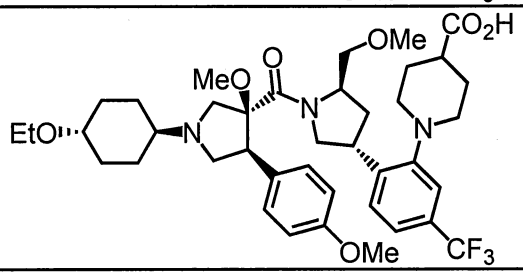
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (115mg) trong metanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 605µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 605µl), được khuấy, được cô dưới áp suất giảm, diclometan và nước được bổ sung vào đó, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 4 (58mg) và hợp chất 5 (49mg) ở dạng các bột không màu theo thứ tự. Mỗi MS (APCI): m/z 746 [M+H]+ TLC (clorofom:metanol=95:5): giá trị Rf của hợp chất 4 ≈ 0,30, giá trị Rf của hợp chất 5 ≈ 0,15 (đĩa TLC: 1,05715,0001 TLC Silica gel 60 F_{254} được sản xuất bởi Merck KGaA). Dữ liệu 1H-NMR của ví dụ 146 và hợp chất 5 là giống nhau để xác nhận rằng hợp chất 4 có cấu hình trên đây.

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (54mg) trong diclometan (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l, 90µl), và dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 (45mg) ở dạng bột màu hồng nhạt. MS (APCI): m/z 746 [M+H]+

Các ví dụ 349, 350

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như trong ví dụ 348 trên đây để thu được mỗi hợp chất trong bảng 26 dưới đây.

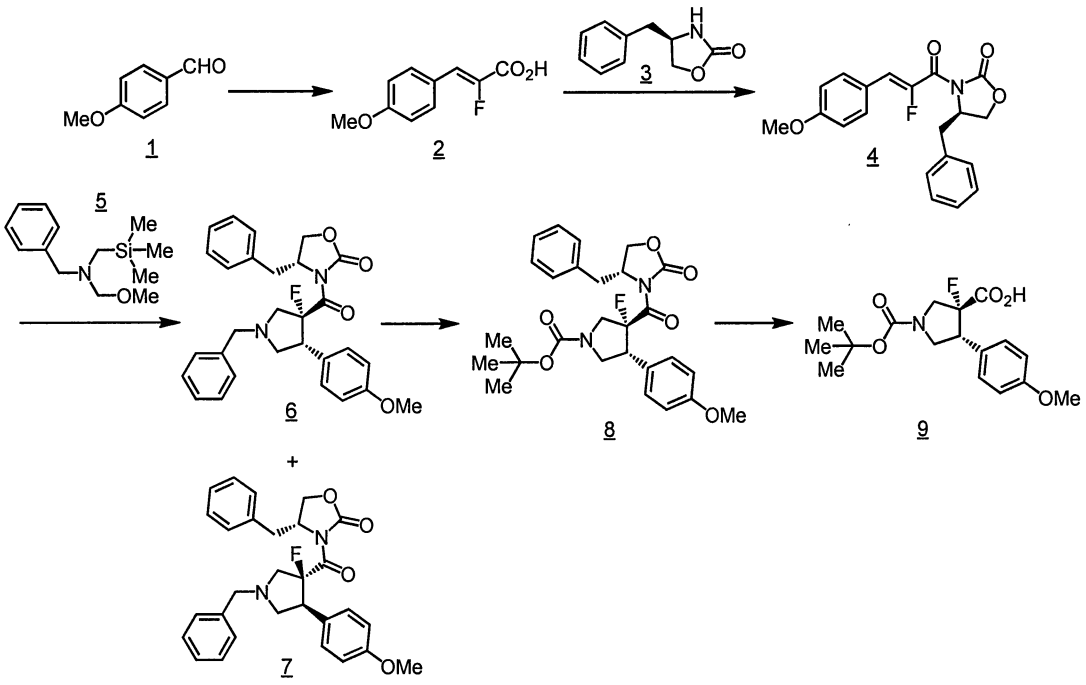
Bảng 26

Ví dụ	Hợp chất	Muối MS
349		2 HCl (APCI): m/z 746 [M+H]+
350		2 HCl (APCI): m/z 746 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo

Ví dụ tham khảo 1

[Công thức hóa học 83]



(1) Trong môi trường nitơ, dung dịch chứa trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat (55,6g) trong tetrahydrofuran (100ml) được bổ sung phức chất magie bromua-dietylete (71,3g) và trietylamin (35,3ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 1 (25g) trong tetrahydrofuran (375ml) trong điều kiện làm

mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô cho đến khi thể tích chỉ còn xấp xỉ một nửa, nước (400ml) và etyl axetat (500ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong tetrahydrofuran (210ml)/etanol (210ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 188ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etanol (300ml) và tetrahydrofuran (100ml), được khuấy, dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 390ml) được bổ sung sau 1 giờ, và sau đó tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Huyền phù chứa sản phẩm thu được được bổ sung nước (300ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó phần kết tủa được gom lại bằng cách lọc. Phần kết tủa được rửa bằng nước và sau đó diisopropylete, và hơi nước được làm khô ở 60°C trong 12 giờ để thu được hợp chất 2 (26,63g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 197 [M+H]+

(2) Huyền phù chứa hợp chất 2 (26,6g) trong diclometan (270ml) được bổ sung thionyl clorua (29,7ml) và N,N-dimetylformamit (1,04ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được cô đẳng phí bằng toluen hai lần. Dung dịch chứa phần cặn trong diclometan (532ml) được bổ sung hợp chất 3 (26,3g) và lithi clorua (12,5g), trietylamin (65,9ml) được bổ sung từng giọt vào đó trong môi trường nitơ trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Huyền phù phản ứng được rót vào dung dịch nước chứa axit xitric (axit xitric: 102g + nước: 950ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được chiết bằng clorofom (300ml). Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 4 (44,7g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 356 [M+H]+

(3) Huyền phù chứa hợp chất 4 (10g) và hợp chất 5 (13,3g) trong diclometan (100ml) được bổ sung axit trifloaxetic (215µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng

được bổ sung hợp chất 5 (3,34g) và axit trifloaxetic (54µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu thêm 30 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch nước chứa axit xitric (axit xitric: 35g + nước: 350ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-40:60) và được kết tinh bằng diisopropylete để thu được hợp chất 6 (6,06g) và hợp chất 7 (3,3g) ở dạng các bột không màu theo thứ tự. Mỗi MS (APCI): m/z 489 [M+H]+ TLC (hexan:etyl axetat=80:20): giá trị Rf của hợp chất 6 ≈ 0,45, giá trị Rf của hợp chất 7 ≈ 0,2 (đĩa TLC: 1,05715,0001 TLC Silica gel 60 F_{254} được sản xuất bởi Merck KGaA). Hợp chất 6 được hòa tan trong lượng nhỏ của mixed dung dịch chứa diclometan và etyl axetat, và dietylete được bổ sung vào đó để kết tinh lại nó. Tinh thể thu được được cho vào tinh thể học tia X để xác nhận rằng hợp chất 6 và hợp chất 7 có các cấu hình nêu trên theo thứ tự.

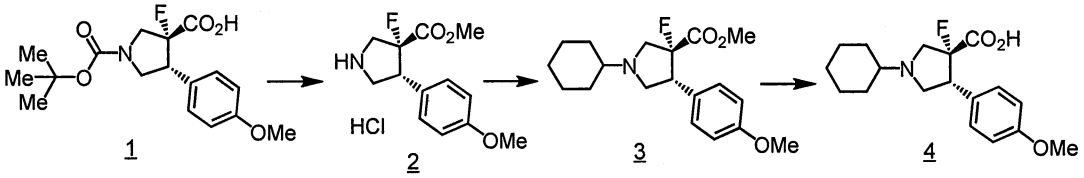
(4) Dung dịch chứa hợp chất 6 (6,05g) và di-t-butyl dicacbonat (2,84g) trong etanol (85ml)/tetrahydrofuran (150ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 1,8g) trong khi khuấy, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) trong 24 giờ. Phần kết tủa được hòa tan trong clorofom (100ml) và metanol (20ml), và paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô, phần cặn được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 8 (6,28g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 399 [M-Boc+H]+

(5) Huyền phù chứa hợp chất 8 (6,28g) trong tetrahydrofuran (45ml) được bổ sung dung dịch nước chứa lithi hydroxit (lithi hydroxit (monohydrat): 635mg + nước: 20ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó tetrahydrofuran được làm bay hơi. Phần cặn được bổ sung nước (20ml), và sau đó được rửa bằng dung dịch trộn lẫn (30ml) chứa etyl axetat và dietylete (1:1) bốn lần. Lớp nước thu được được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 15,5ml) để axit hóa nó, và sau đó được chiết bằng clorofom hai lần. Các lớp hữu cơ thu được được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm

khô, và dung môi này được làm bay hơi để thu được hợp chất 9 (4,11g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 338 [M-H]-

Ví dụ tham khảo 2

[Công thức hóa học 84]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (6g) trong metanol (45ml) được bổ sung từng giọt thionyl clorua (5,16ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (4,906g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 254 [M+H]+

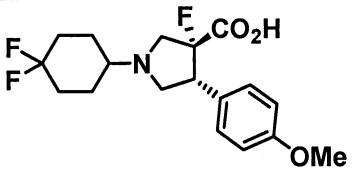
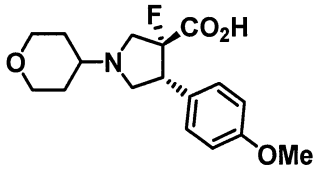
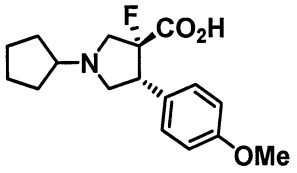
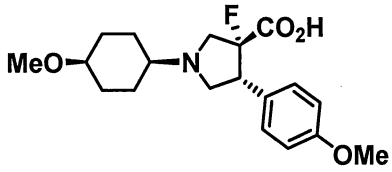
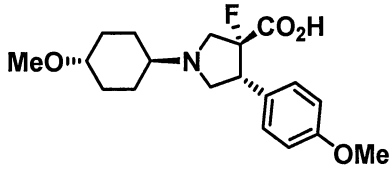
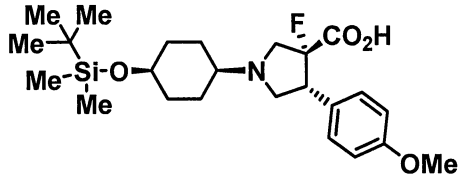
(2) Huyền phù chứa hợp chất 2 (579mg) và xyclohexanon (248µl) trong diclometan (15ml) được bổ sung natri axetat (197mg), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (509mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 3 (678mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 336 [M+H]+

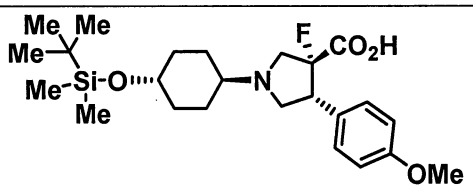
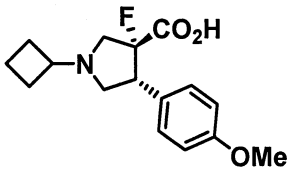
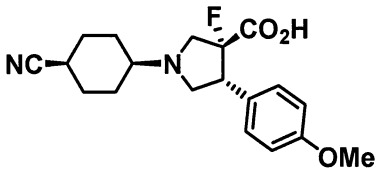
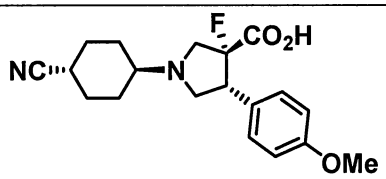
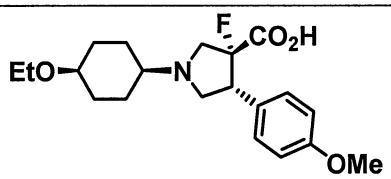
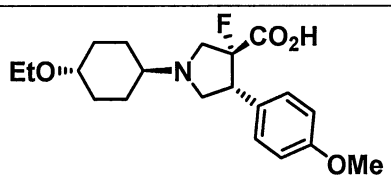
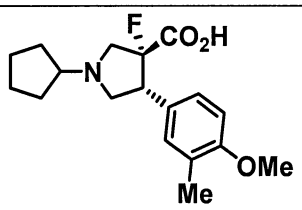
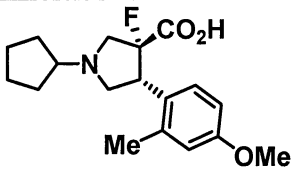
(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (655mg) trong metanol (6ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 1,27ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1,27ml), được khuấy, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu (780mg) chứa natri clorua. MS (ESI): m/z 322 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 3-16

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 2 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 27 dưới đây.

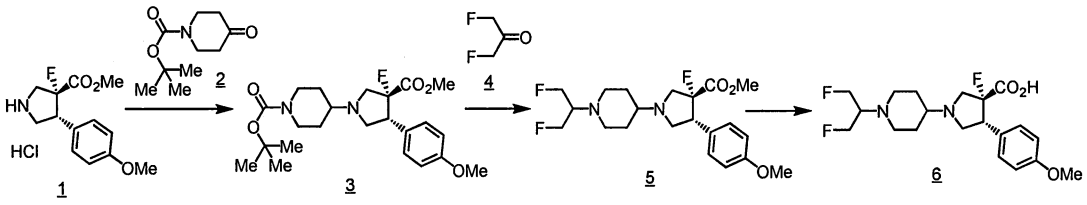
Bảng 27

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
3		(APCI) : m/z 358 [M+H]+
4		(ESI) : m/z 324 [M+H]+
5		(APCI) : m/z 308 [M+H]+
6		(ESI) : m/z 352 [M+H]+
7		(ESI) : m/z 352 [M+H]+
8		(ESI) : m/z 452 [M+H]+

9		(ESI) : m/z 452 [M+H]+
10		(APCI) : m/z 294 [M+H]+
11		(ESI) : m/z 347 [M+H]+
12		(ESI) : m/z 347 [M+H]+
13		(ESI) : m/z 366 [M+H]+
14		(ESI) : m/z 366 [M+H]+
15		(APCI) : m/z 322 [M+H]+
16		(APCI) : m/z 322 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 17

[Công thức hóa học 85]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (500mg) và natri axetat (142mg) trong diclometan (20ml) được bổ sung hợp chất 2 (413mg), axit axetic (99µl), và natri triaxetoxyborohyđrua (585mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) để thu được hợp chất 3 (720mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 437 [M+H]+

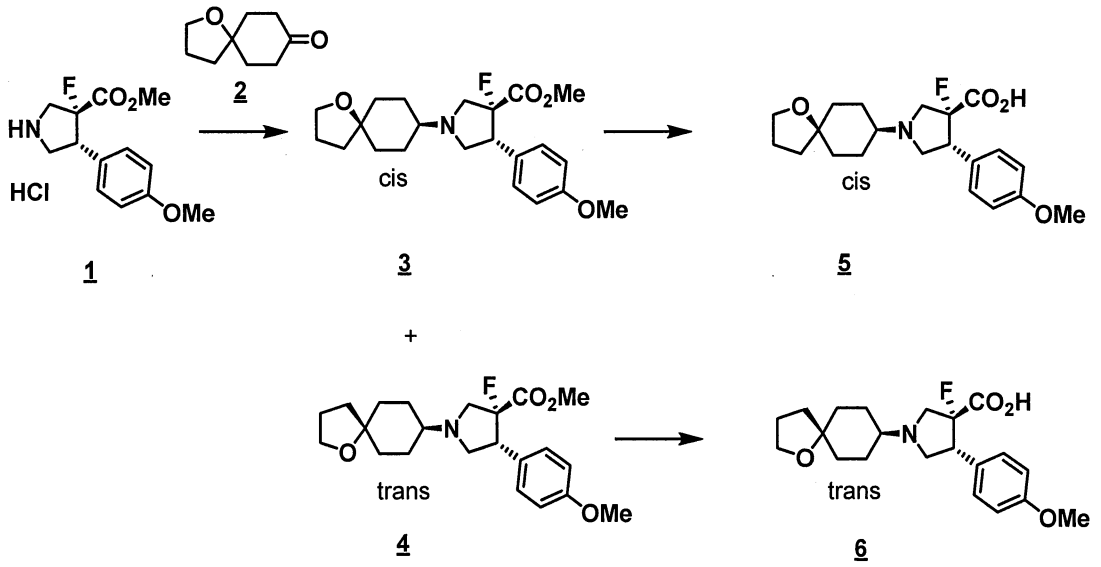
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (719mg) trong diclometan (14ml) được bổ sung axit trifloaxetic (4ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diclometan để pha loãng nó, sau đó được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa trong khi khuấy để kiềm hóa hỗn hợp này, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong diclometan (24ml) được bổ sung hợp chất 4 (741mg), axit axetic (101µl), và natri triaxetoxyborohyđrua (967mg), và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=85:15-65:35) để thu được hợp chất 5 (283mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 415 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 5 (280mg) trong metanol (6ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 405µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được

khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 405µl), được khuấy, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 ở dạng bột không màu (320mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 18a, Ví dụ tham khảo 18b

[Công thức hóa học 86]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg) và hợp chất 2 (128mg) trong diclometan (7ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (219mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=70:30-0:100) để thu được hợp chất 3 (cis) (81mg) và hợp chất 4 (trans) (10mg) ở dạng các bột không màu. TLC (Dung môi rửa giải: etyl axetat): giá trị Rf của hợp chất 3 ≈ 0,35, giá trị Rf của hợp chất 4 ≈ 0,45 (đĩa TLC: 1,05715,0001 TLC Silica gel 60 F_{254} được sản xuất bởi Merck KGaA). Tinh thể thu được từ dung dịch chứa hợp chất 3 trong diisopropylete được đưa vào tinh thể học tia X để xác nhận rằng hợp chất 3 và hợp chất 4 có các cấu hình nêu trên theo thứ tự. Mỗi MS (ESI): m/z 392 [M+H]+

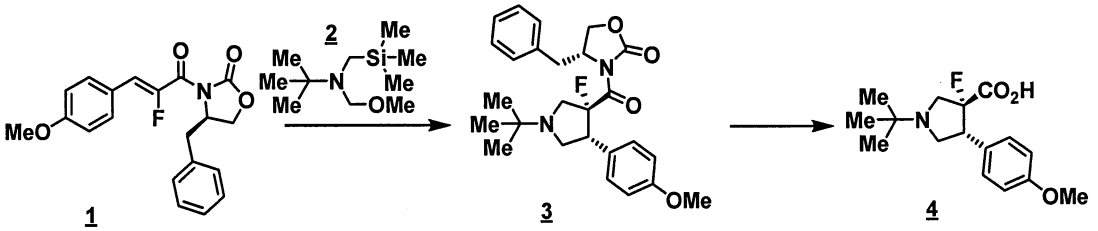
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (40mg) trong metanol (1ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 220µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric

(2mol/l, 220µl), được khuấy, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 ở dạng bột không màu (Ví dụ tham khảo 18a, 52mg) chứa natri clorua. MS (ESI): m/z 378 [M+H]+

(3) Hợp chất 4 (110mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (2) nêu trên để thu được hợp chất 6 ở dạng bột không màu (Ví dụ tham khảo 18b, 125mg) chứa natri clorua. MS (ESI): m/z 378 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 19

[Công thức hóa học 87]



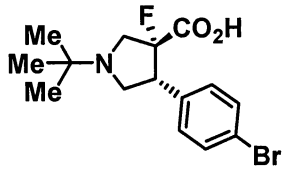
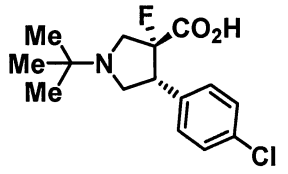
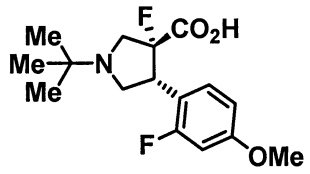
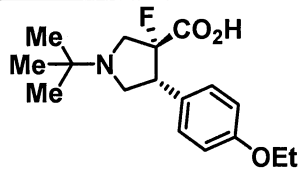
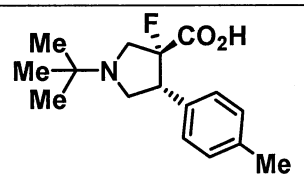
(1) Hợp chất 1 (7,45g) và hợp chất 2 (8,54g) thu được bằng phương pháp được mô tả trong WO2004/089307 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 3 (3,58g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 455 [M+H]+

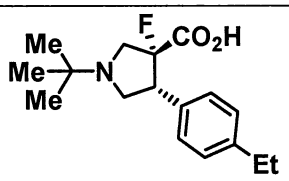
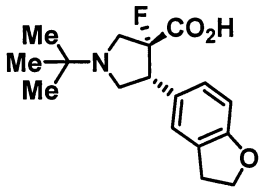
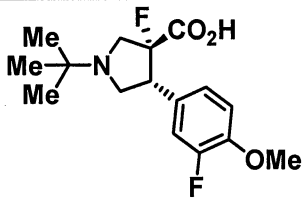
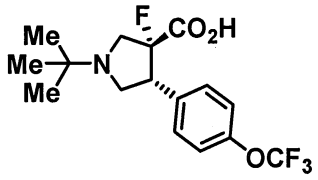
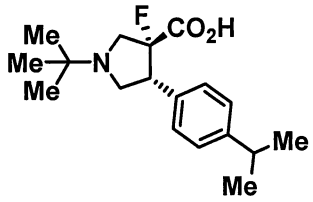
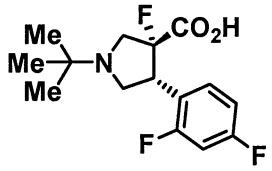
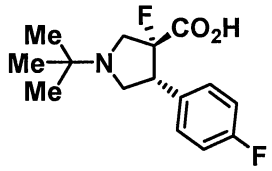
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (27,9g) trong tetrahydrofuran (140ml) được bổ sung dung dịch nước chứa lithi hydroxit (lithi hydroxit (monohydrat): 3,09g + nước: 70ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 73,7ml), được khuấy, và tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch nước thu được được rửa bằng etyl axetat ba lần, và lớp nước được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (clorofom:metanol=97:3-80:20) bằng cách sử dụng silica gel diol (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.), được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (18,04g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 296 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 20-31

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 19 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 28 dưới đây.

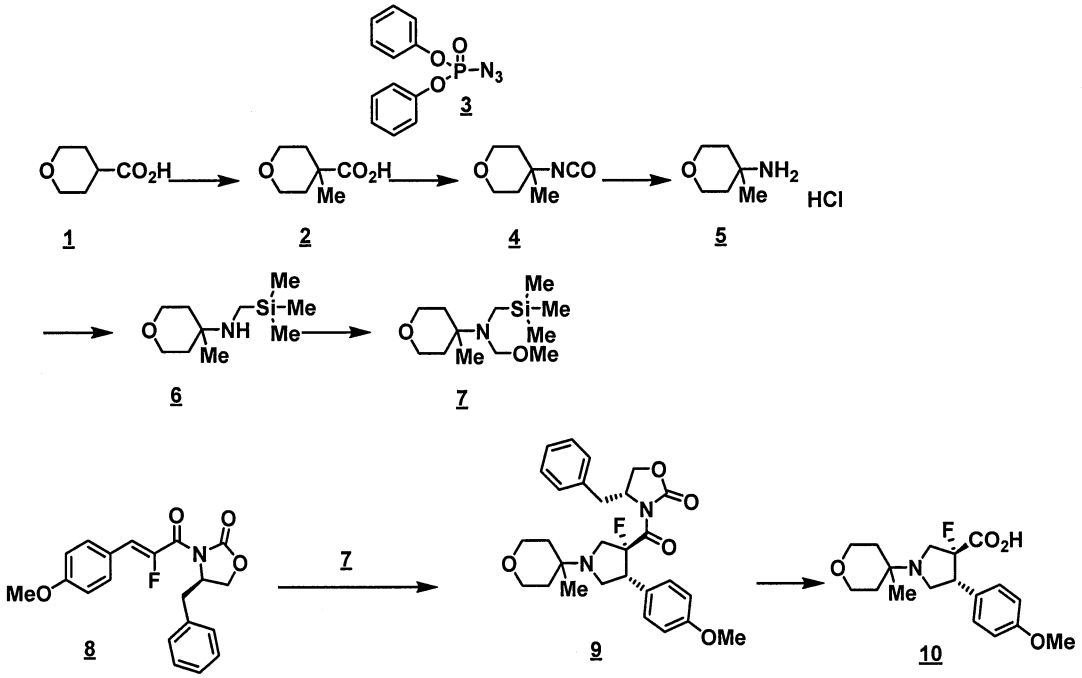
Bảng 28

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
20		(ESI) : m/z 344/346 [M+H]+
21		(ESI) : m/z 300/302 [M+H]+
22		(APCI) : m/z 314 [M+H]+
23		(ESI) : m/z 310 [M+H]+
24		(ESI) : m/z 280 [M+H]+

25		(ESI) : m/z 294 [M+H]+
26		(ESI) : m/z 308 [M+H]+
27		(ESI) : m/z 324 [M+H]+
28		(ESI) : m/z 350 [M+H]+
29		(ESI) : m/z 308 [M+H]+
30		(APCI) : m/z 302 [M+H]+
31		(ESI) : m/z 284 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 32

[Công thức hóa học 88]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,3g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa lithidiisopropylamit-tetrahydrofuran (2mol/ml, 14ml) trong môi trường nitơ trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt metyl iodua (1,87ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa axit xitric 10% (20ml), được khuấy, sau đó tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 2 (1,05g) ở dạng bột màu nâu nhạt. Dung dịch chứa hợp chất 2 (896mg) trong toluen (37ml) được bổ sung trietylamin (1,12ml) và hợp chất 3 (1,39ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 85°C trong 17 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch nước natri hydroxit (1mol/ml, 27ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, etyl axetat và nước được bổ sung vào đó, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô của hợp chất 4 (671mg) ở dạng chất nhớt màu nâu. Dung dịch chứa hợp chất 4 (665mg) trong tetrahydrofuran (55ml) được bổ sung dung

dịch trộn lẫn chứa axit clohydric được cô (3,05ml) và nước (5,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô của hợp chất 5 (558mg) ở dạng bột màu nâu nhạt. MS (ESI): m/z 116 [M+H]+

(2) Huyền phù chứa hợp chất 5 (630mg), (clometyl)trimetylsilan (695µl), natri iodua (746mg), và kali cacbonat (1,38g) trong axetonitril (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 88 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=98:2-90:10) để thu được hợp chất 6 (500mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 202 [M+H]+

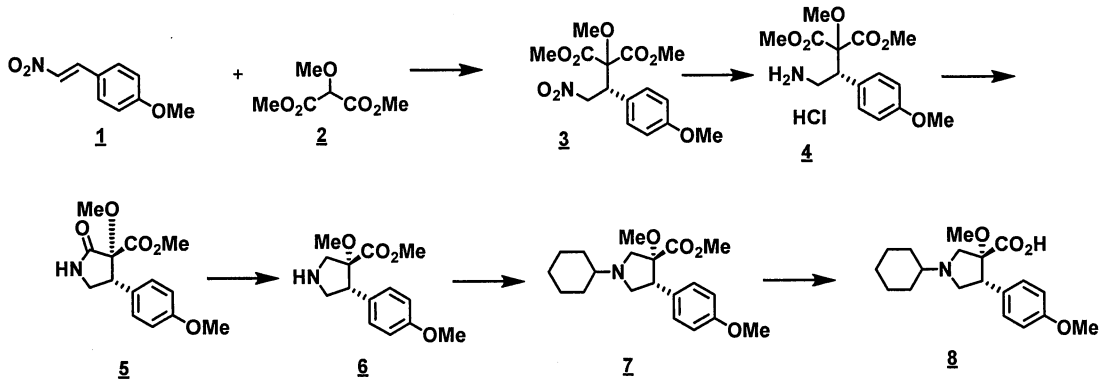
(3) Hợp chất 6 (400mg) được bổ sung dung dịch chứa formaldehyt (37 %, 216µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh và sau đó metanol (488µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung kali cacbonat (720mg), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, sau đó chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô chứa hợp chất 7. Tất cả chất thô được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI): m/z 202 [M+H]+

(4) Hợp chất 8 (283mg) và hợp chất 7 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 9 (59mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 497 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 9 (59mg) trong tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung dung dịch nước chứa lithi hydroxit (lithi hydroxit (monohydrat): 7mg + nước: 500µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 83,5µl), được khuấy, sau đó được rửa bằng dung dịch trộn lẫn chứa etyl axetat và dietylete (1:2) ba lần, và lớp nước được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 10 ở dạng chất thô không màu (48mg) chứa lithi clorua. MS (ESI): m/z 338 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 33

[Công thức hóa học 89]



(1) Hợp chất 5 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 119-125). Cụ thể, dung dịch chứa hợp chất 1 (1g) và hợp chất 2 (1534µl) trong toluen (10ml) được bổ sung 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-(-)-2-(dimetylamino)xyclohexyl]thioure (231mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-80:20), sau đó được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (1294mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 342 [M+H]+ Độ tinh khiết quang 92,18% e.e.

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1200mg) trong metanol (36ml) được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 3867µl) và paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 240mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung toluen, được cô lại dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (1174mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 312 [M+H]+

(3) Huyền phù chứa hợp chất 4 (1170mg) trong diclometan (23ml) được bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen (1258µl) ở -70°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 10ml) và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl

axetat=70:30-40:60) để thu được hợp chất 5 (577mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 280 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (570mg) trong diclometan (11ml) được bổ sung trimetyloxoni tetrafloborat (604mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Trimetyloxoni tetrafloborat (604mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 22 giờ (dung dịch phản ứng A). Một cách tách biệt, dung dịch chứa natri xyanoborohyđrua (1026mg) trong metanol (11ml) được bổ sung axit axetic (1167µl), và hỗn hợp này được làm mát đến 0°C (dung dịch phản ứng B). Dung dịch phản ứng A được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng B ở 0°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-93:7) để thu được hợp chất 6 (367mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 266 [M+H]+

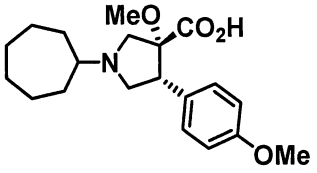
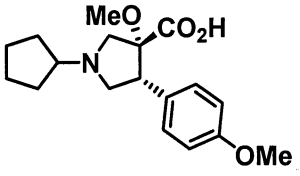
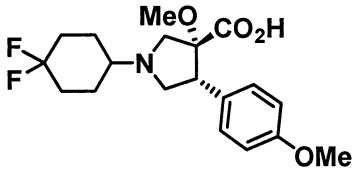
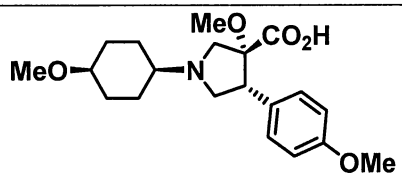
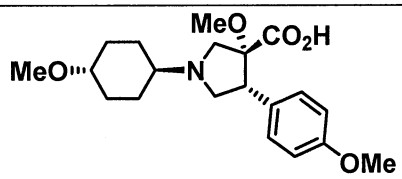
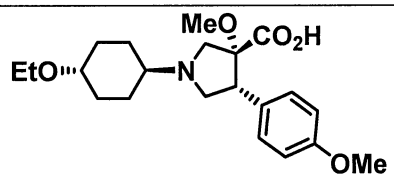
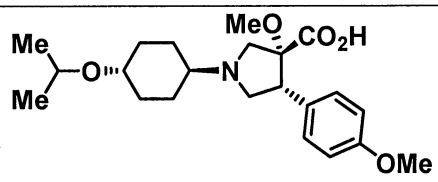
(5) Huyền phù chứa hợp chất 6 (320mg) và xyclohexanon (131µl) trong diclometan (6ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (383mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 7 (345mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 348 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 7 (343mg) trong etanol (7ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 987µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 13 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 987µl), được khuấy, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 8 ở dạng bột không màu (423mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 334 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 34-40

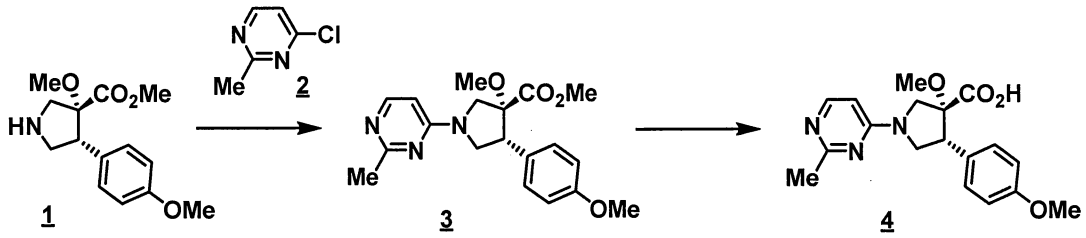
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 32 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 29 dưới đây.

Bảng 29

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
34		(APCI) : m/z 348 [M+H]+
35		(APCI) : m/z 320 [M+H]+
36		(APCI) : m/z 370 [M+H]+
37		(ESI) : m/z 364 [M+H]+
38		(APCI) : m/z 364 [M+H]+
39		(ESI) : m/z 378 [M+H]+
40		(ESI) : m/z 392 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 41

[Công thức hóa học 90]

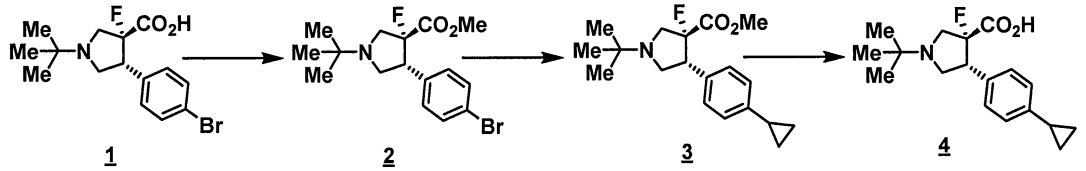


(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (100mg), hợp chất 2 (73mg), và diisopropyletylamin (197µl) trong tetrahydrofuran (2ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung hợp chất 2 (24mg) và diisopropyletylamin (66µl), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 3 (107mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 358 [M+H]+

(2) Hợp chất 3 (106mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (6) của ví dụ tham khảo 33 để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu (138mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 344 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 42

[Công thức hóa học 91]



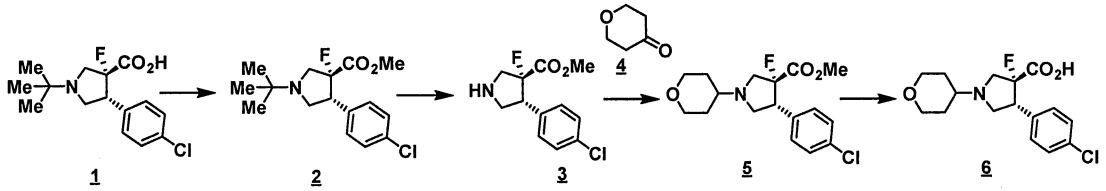
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (265mg) trong metanol (2ml) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (20µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (200µl), và được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-40:60) để thu được hợp chất 2 (217mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 358/360 [M+H]+

(2) Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 2 (105mg), axit xyclopropylboronic (38mg), trixyclohexylphosphin (8,1mg), và kali phosphat (123mg) trong toluen (2ml)/nước (100µl) được loại khí, sau đó hỗn hợp này được bổ sung paladi axetat (3,3mg), và được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế lần lượt bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) để thu được hợp chất 3 (78mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 320 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (77mg) trong metanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 480µl) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 480µl), được khuấy, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu (130mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 306 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 43

[Công thức hóa học 92]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (700mg) trong metanol (5ml) được bổ sung thionyl clorua (205µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (585mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 314/316 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (580mg) trong 1,2-dicloetan (5ml) được bổ sung 1-cloetyl cloformat (300µl), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 70°C. Hỗn hợp phản

ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa diisopropyletylamin (484µl) trong 1,2-dicloetan (5ml), và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1-cloetyl cloformat (300µl) trong 1,2-dicloetan (5ml), sau đó được bổ sung từng giọt dung dịch chứa diisopropyletylamin (484µl) trong 1,2-dicloetan (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol (5ml), được khuấy ở 70°C trong 1 giờ, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-93:7) để thu được hợp chất 3 (165mg) ở dạng chất nhớt màu nâu. MS (ESI): m/z 258/260 [M+H]+

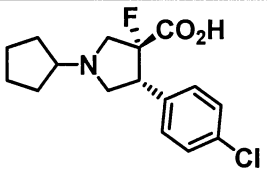
(3) Huyền phù chứa hợp chất 3 (80mg) và hợp chất 4 (34µl) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit axetic (27µl), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohyđrua (100mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 5 (93mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 342/344 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (93mg) trong metanol (2ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 540µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 540µl), được khuấy, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 ở dạng bột không màu (151mg) chứa natri clorua. MS (ESI): m/z 328/330 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 44

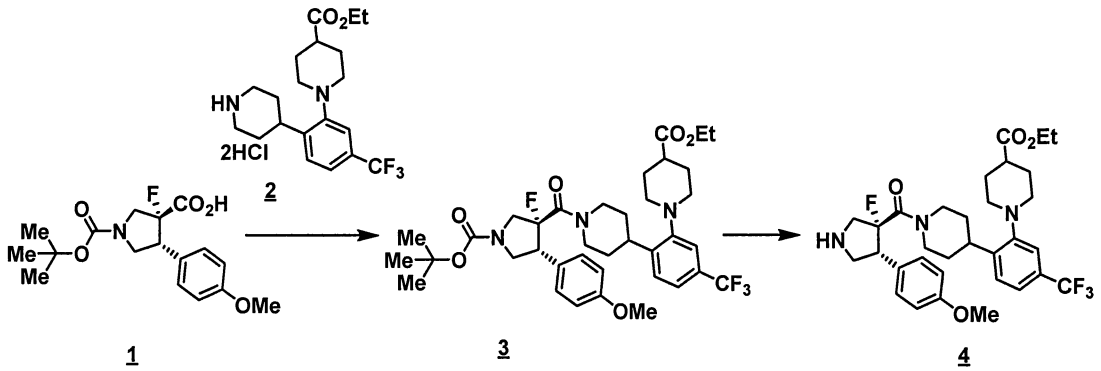
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 43 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 30 dưới đây.

Bảng 30

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
44		(ESI) : m/z 312/314 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 45

[Công thức hóa học 93]



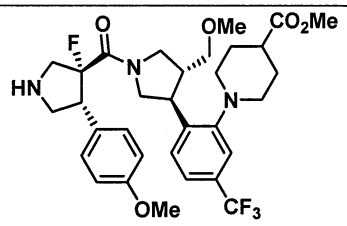
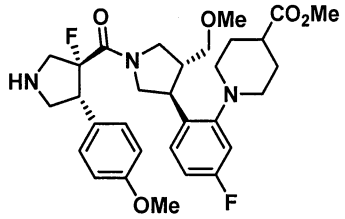
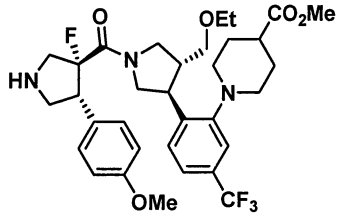
(1) Dung dịch trộn lẫn hợp chất 1 (167mg) và hợp chất 2 (150mg) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (126mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (89mg), và trietylamin (183µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-70:30) để thu được hợp chất 3 (218mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 706 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (218mg) trong diclometan (4,4ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,1ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó trong khi khuấy cho đến khi hỗn hợp này trở nên kiềm, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (186mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 606 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 46-48

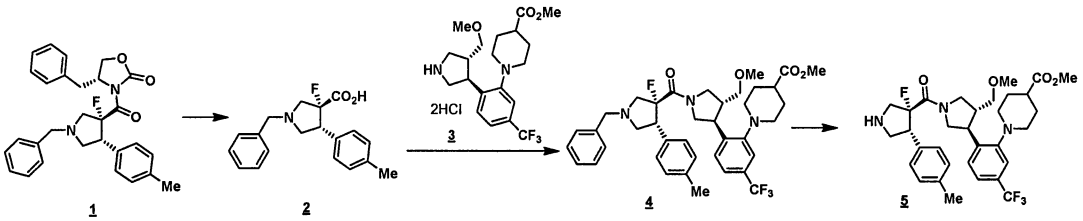
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 45 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 31 dưới đây.

Bảng 31

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
46		(APCI) m/z 622[M+H]+
47		(ESI) m/z 572[M+H]+
48		(ESI) m/z 636[M+H]+

Ví dụ tham khảo 49

[Công thức hóa học 94]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (735mg) thu được bằng cách xử lý hợp chất ban đầu tương ứng theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 trong tetrahydrofuran (8ml) được bổ sung dung dịch nước chứa lithi hydroxit (lithi hydroxit (monohydrat): 78mg + nước: 4ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó tetrahydrofuran được làm bay hơi. Phần cặn được bổ sung nước (20ml), và sau đó được rửa bằng dung dịch trộn lẫn (20ml) chứa etyl axetat và dietylete (1:3) ba lần. Lớp nước thu được được bổ sung dung dịch nước axit

clohydric (2mol/l, 935µl), và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 ở dạng bột không màu (610mg) chứa lithi clorua. MS (ESI): m/z 314[M+H]+

(2) Hợp chất 2 (200mg), hợp chất 3 (303mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (184mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (131mg), và trietylamin (357µl) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-65:35) để thu được hợp chất 4 (280mg) ở dạng chất nhớt không màu.

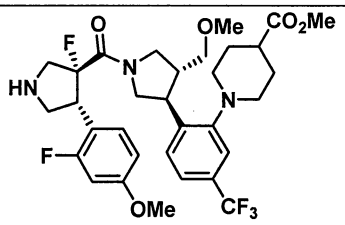
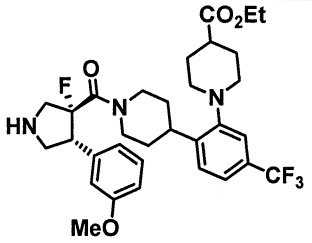
MS (ESI): m/z 696[M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (280mg) trong metanol (5ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 80mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) trong 2 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (240mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 606 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 50-51

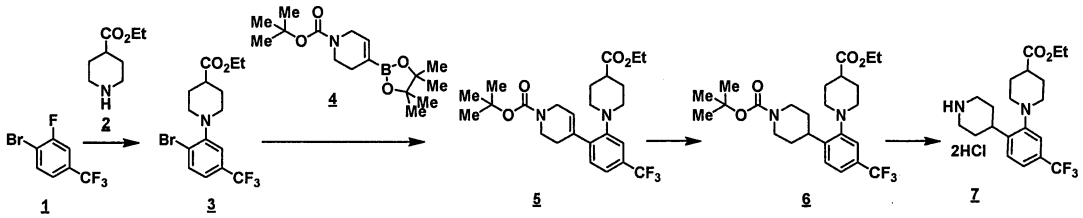
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 49 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 32 dưới đây.

Bảng 32

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
50		(ESI) m/z 640 [M+H]+
51		(APCI) m/z 606 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 52

[Công thức hóa học 95]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (590µl), hợp chất 2 (3162µl), và kali cacbonat (1191mg) trong N-metylpyrolidon (3ml) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-90:10) để thu được hợp chất 3 (3,336g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 380/382 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (3336mg) và hợp chất 4 (3256mg) trong N,N-dimetylformamit (67ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 3,16ml) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (358mg), và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 5 (3483mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 483 [M+H]+

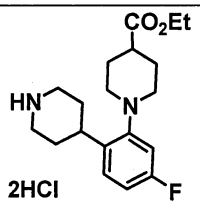
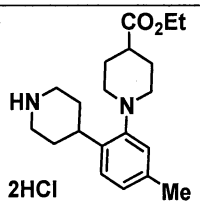
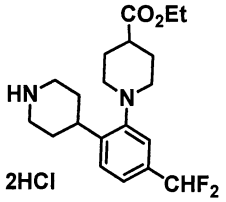
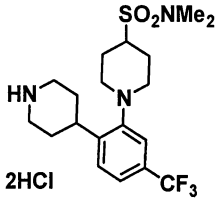
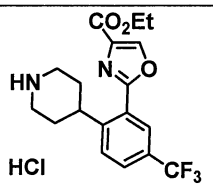
(3) Dung dịch chứa hợp chất 5 (3000mg) trong etanol (30ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 600mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 6 (2880mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 485 [M+H]+

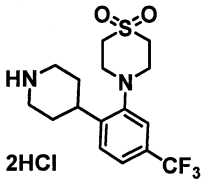
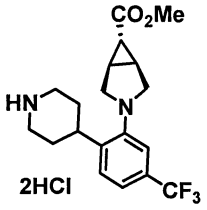
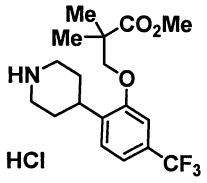
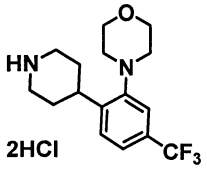
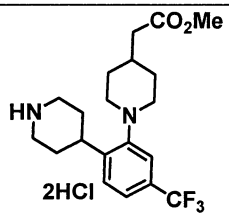
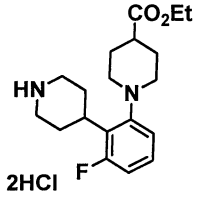
(4) Dung dịch chứa hợp chất 6 (2880mg) trong 1,4-dioxan (57,6ml)/etanol (10ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 14,86ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (2454mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 385 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 53-63

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 33 dưới đây.

Bảng 33

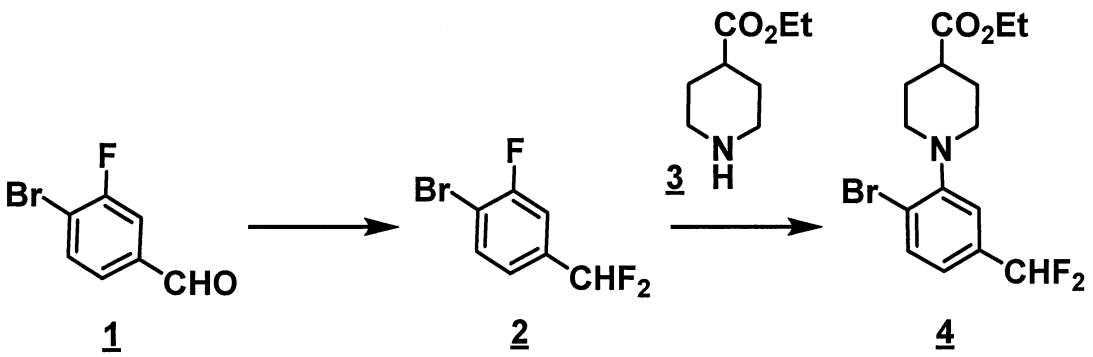
Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
53		MS (APCI) : m/z 335 [M+H]+
54		MS (ESI) : m/z 331 [M+H]+
55		MS (ESI) : m/z 367 [M+H]+
56		MS (APCI) : m/z 420 [M+H]+
57		MS (ESI) : m/z 369 [M+H]+

58		MS (ESI) : m/z 363 [M+H]+
59		MS (ESI) : m/z 369 [M+H]+
60		MS (ESI) : m/z 360 [M+H]+
61		MS (APCI) : m/z 315 [M+H]+
62		MS (APCI) : m/z 385 [M+H]+
63		MS (ESI) : m/z 335 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 64

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 55 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 96]



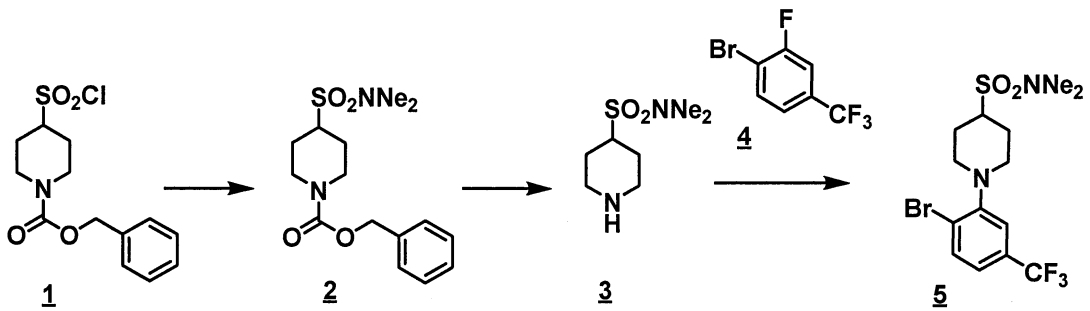
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,296mg) trong diclometan (12ml) được bổ sung từng giọt bis(2-metoxyetyl)aminosulfurtriflorua (1,294ml) trong điều kiện được làm mát, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-92:8) để thu được hợp chất 2 (1,38g) ở dạng chất lỏng không màu.

(2) dung dịch chứa hợp chất 2 (1,38g), hợp chất 3 (1,6ml), và kali cacbonat (1,61g) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (6ml) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 24 giờ, sau đó etyl iodua (1,43ml) và kali cacbonat (924mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=97:3-80:20) để thu được hợp chất 4 (1g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 362/364 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 65

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 56 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 97]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1574mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung dung dịch nước chứa dimetylamin (50% dung dịch nước, 2ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (0,5mol/l) và clorofom, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được

làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (1,609g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 327 [M+H]+

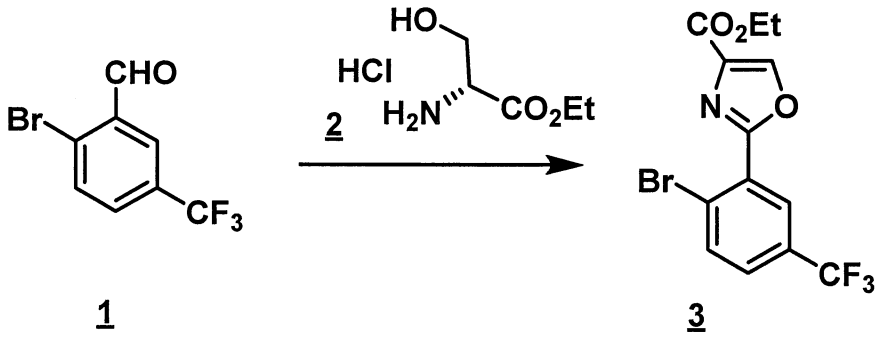
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (1,57g) trong metanol (5ml)/tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 300mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (906mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 193 [M+H]+

(3) dung dịch chứa hợp chất 3 (880mg), hợp chất 4 (556mg), và kali cacbonat (665mg) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (5ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 190°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-60:40) để thu được hợp chất 5 (119mg) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z 415/417 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 66

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 57 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 98]



1 3

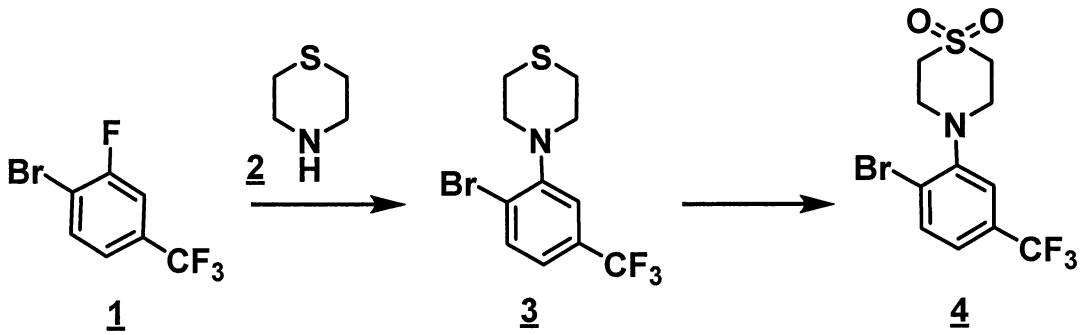
Dung dịch chứa hợp chất 1 (2g), hợp chất 2 (2,01g), magie sulfat (950mg), và trietylamin (2,75ml) trong tetrahydrofuran (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong diclometan (40ml) được bổ sung bromtriclometan (2,33ml) và sau đó 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen (3,55ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, và sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-60:40), được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (936mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 327 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 67

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 58 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 99]



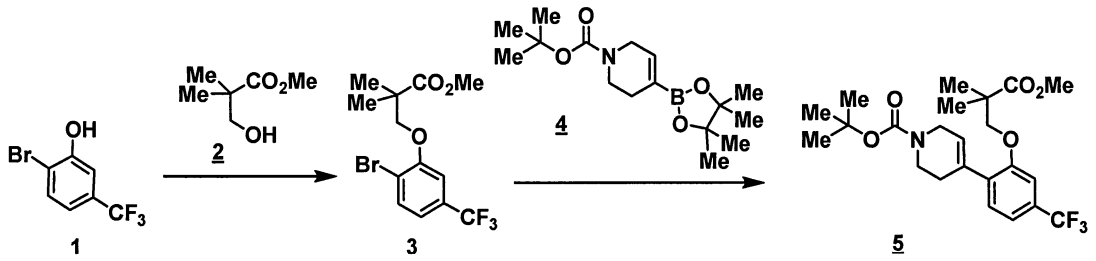
(1) Hợp chất 1 (3g) và hợp chất 2 (2,47ml) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 3 (1,71g) ở dạng chất nhớt màu vàng.

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1,7g) trong N-metylpyrolidon (30ml) được bổ sung Oxon (Sigma-Aldrich, 4,8g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 4 (1055mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 358/360 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 68

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 60 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 100]

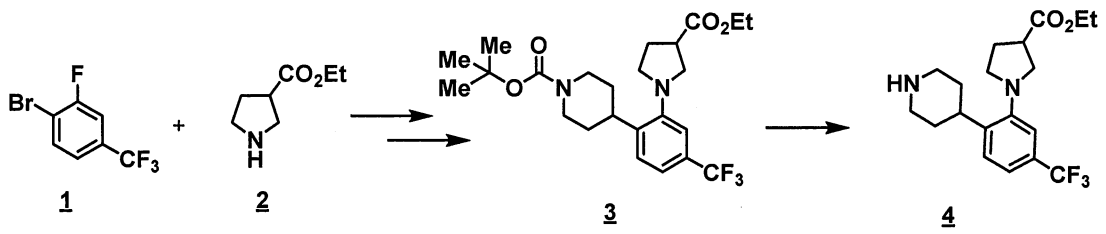


(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1g), hợp chất 2 (794µl), và triphenylphosphin (2,177g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung từng giọt dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40% trọng lượng , 3,722ml) trong khi khuấy. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 4 giờ, và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung diisopropylete, được khuấy, và sau đó chất kết tủa không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô, và sau đó quá trình tương tự được lặp lại. Dịch lọc được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (1319mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1310mg) và hợp chất 4 (1369mg) trong N,N-dimetylformamit (26ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 5,533ml) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (151mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 5 (1423mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 458 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 69

[Công thức hóa học 101]



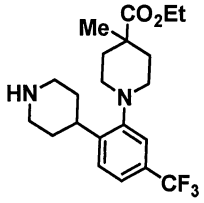
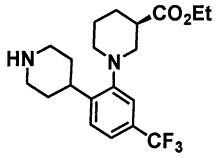
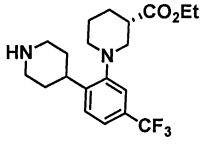
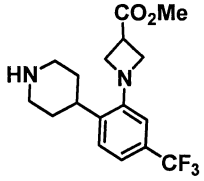
(1) Hợp chất 1 và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 3 (305mg).

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 trong clorofom (6,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (3,2ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để trở thành kiềm, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất triệt quang 4 (235mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 371 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 70-73

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 69 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 34 dưới đây.

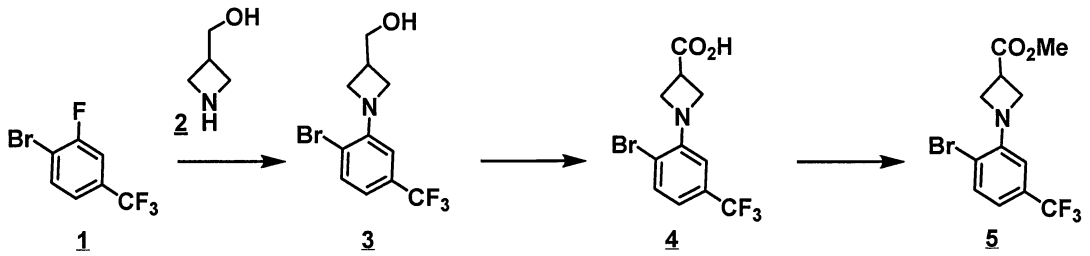
Bảng 34

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
70		MS (ESI) : m/z 399 [M+H]+
71		MS (ESI) : m/z 385 [M+H]+
72		MS (ESI) : m/z 385 [M+H]+
73		MS (ESI) : m/z 343 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 74

Nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 73 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 102]



1 3 4 5

(1) Hợp chất 1 (1385mg) và hợp chất 2 (740mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 3 (1104mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 310/312 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa oxalyl clorua (525µl) trong diclometan (20ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa dimetylsulfoxit (652µl) trong diclometan (15ml) ở -78°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 3 (950mg) trong diclometan (10ml), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt trietylamin (2,56ml), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan, sau đó được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được làm khô, và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong t-butanol (15ml)/nước (3ml) được bổ sung natri dihydro phosphat (807mg) và 2-metyl-2-buten (6,5ml). Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, natri clorua (609mg) được bổ sung vào đó, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó nước và nước muối bão hòa được bổ sung vào đó, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=98:2-80:20) để thu được hợp chất 4 (788mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 324/326 [M+H]+

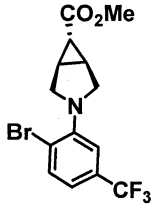
(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (780mg) trong N,N-dimetylformamit (15ml) được bổ sung kali cacbonat (500mg) và metyl iodua (180µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat, sau đó được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica

gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 5 (766mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 338/340 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 75

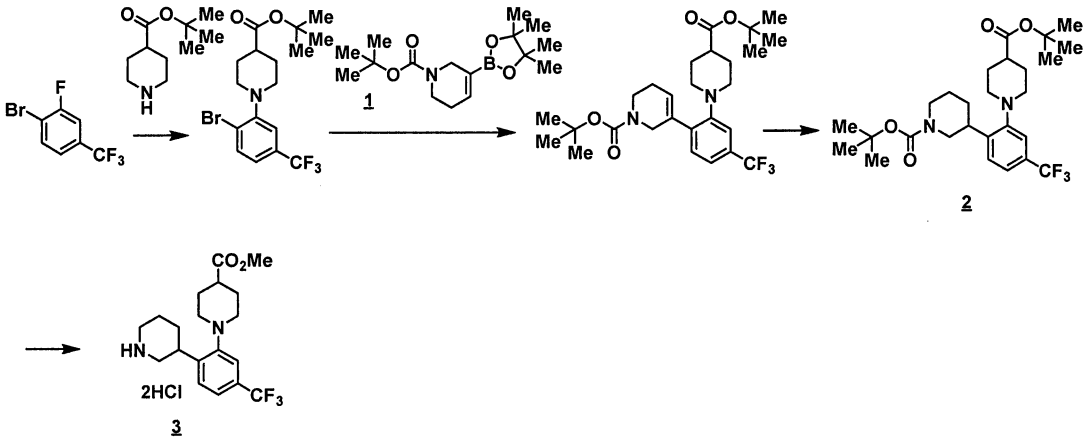
Về nguyên liệu ban đầu của ví dụ tham khảo 59, hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 74 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 35 dưới đây.

Bảng 35

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
75		MS (ESI) : m/z 364/366 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 76

[Công thức hóa học 103]

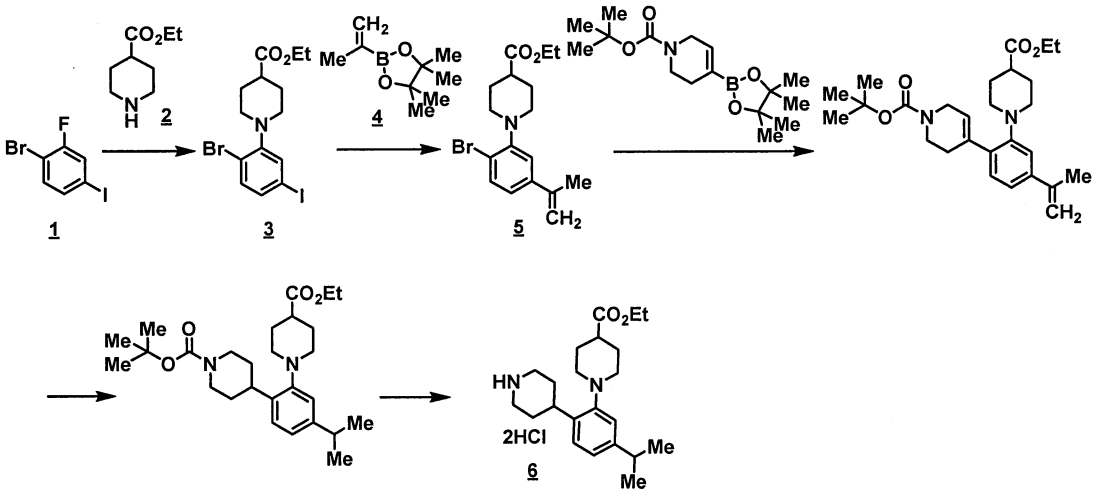


(1) Hợp chất 1 thu được bằng phương pháp được mô tả trong WO2006/47277 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 2 (250mg).

(2) Hợp chất 2 (250mg) được hòa tan trong dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 12ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung toluen, và cô tiếp để thu được hợp chất triệt quang 3 (193mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 371 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 77

[Công thức hóa học 104]



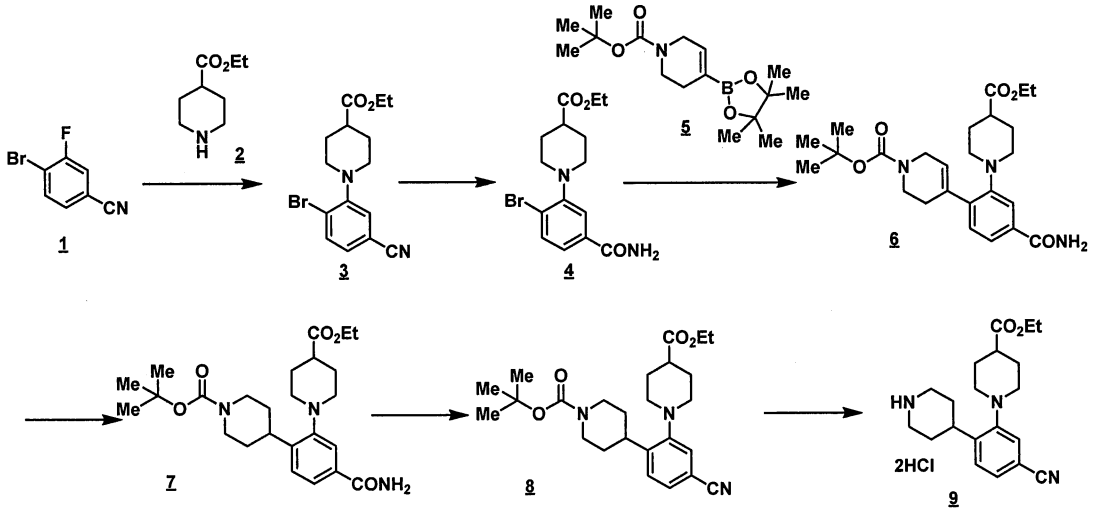
(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (3g), hợp chất 2 (3,07ml), và kali cacbonat (2,76g) trong N-metylpyrolidon (3ml) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở 190°C trong 2 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được rót vào nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=97:3-93:7) để thu được hợp chất 3 (2,449g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 438/440 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1g) và hợp chất 4 (450µl) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 3,42ml) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (93mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 5 (768mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 353 [M+H]+

(3) Hợp chất 5 được xử lý theo cách tương tự như bước (2) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 6. MS (APCI) m/z 359 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 78

[Công thức hóa học 105]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (1,5g), hợp chất 2 (1618µl), và kali cacbonat (2073mg) trong N-metylpyrolidon (15ml) được gia nhiệt ở 190°C dưới bức xạ vi sóng trong 1,5 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được rót vào nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 3 (731mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 337/339 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (730mg) trong axit trifloaxetic (4ml) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt vào nước đá, sau đó dung dịch nước natri hydroxit 1N được bổ sung vào đó để trung hòa nó, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (664mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 355/357 [M+H]+

(3) Hợp chất 4 (640mg) và hợp chất 5 (613mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (2) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 6 (631mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 458 [M+H]+

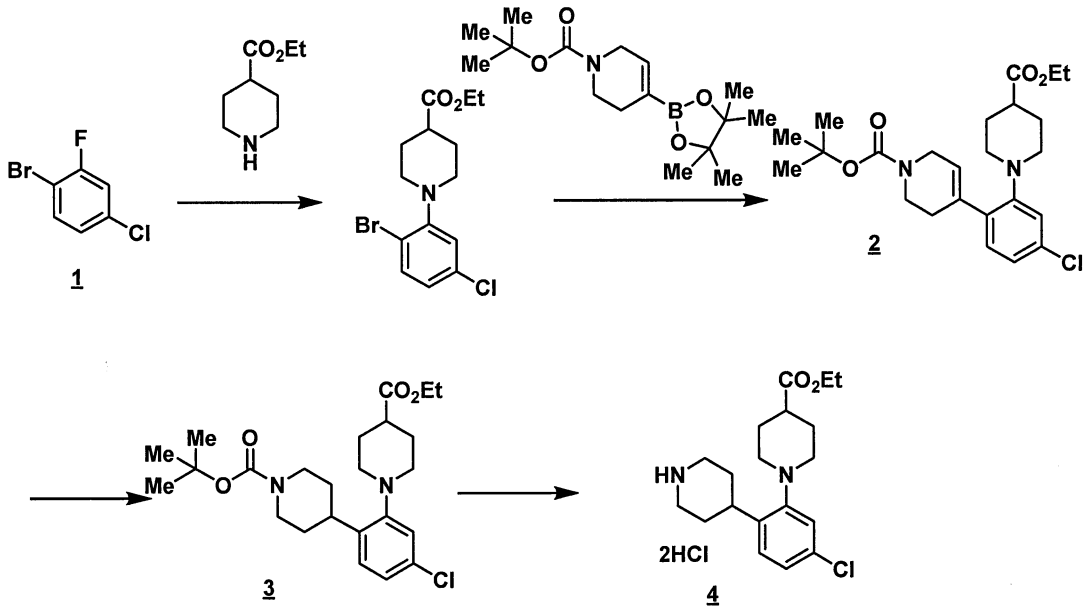
(4) Hợp chất 6 (620mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (3) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 7 (621mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 460 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 7 (500mg) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung xyanuric clorua (590mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung nước đá, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 8 (459mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 442 [M+H]+

(6) Hợp chất 8 (458mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (4) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 9 (458mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 342 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 79

[Công thức hóa học 106]



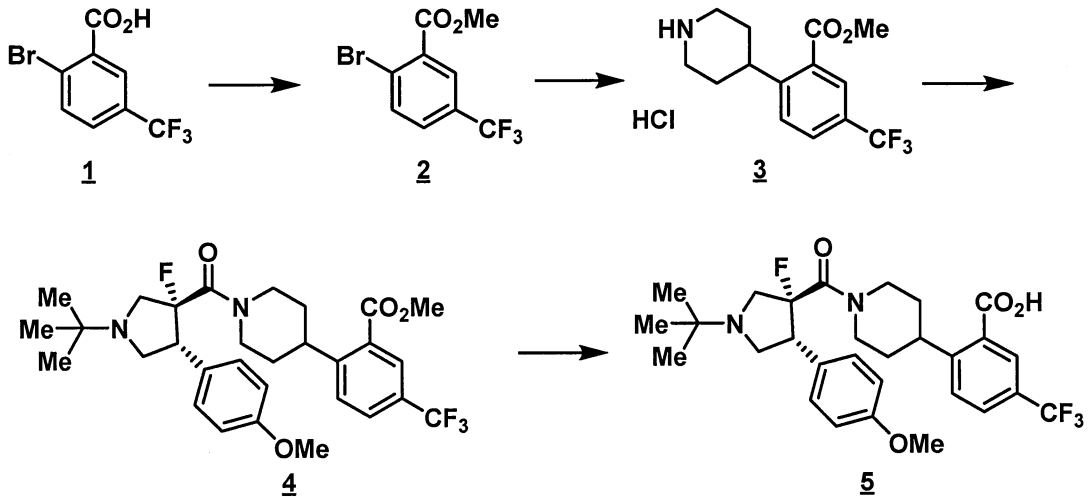
(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như bước (1) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 2 (393mg).

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (393mg) trong etanol (4ml)/ axit axetic (4ml) được bổ sung platin(IV) oxit (99mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó dịch lọc được bổ sung nước và etyl axetat, sau đó được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-80:20) để thu được hợp chất 3 (202mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 451/453 [M+H]+

(3) Hợp chất 3 (200mg) được xử lý theo cách tương tự như bước (4) của ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 4 (181mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 351/353 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 80

[Công thức hóa học 107]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (4g) trong metanol (80ml) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (1,94ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 15 giờ. Metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung nước đá, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn

được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 2 (3,68g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 283/285 [M+H]+

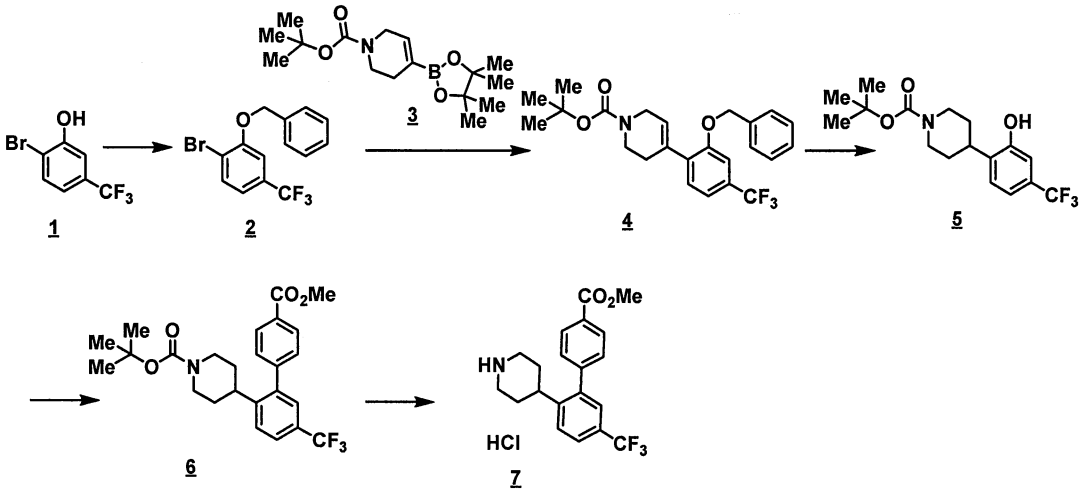
(2) Hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 3 ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 288 [M+H]+

(3) Hợp chất 3 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 10 để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 565 [M+H]+

(4) Hợp chất 4 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ 11 để thu được hợp chất 5 ở dạng bột không màu. MS (ESI) m/z 551 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 81

[Công thức hóa học 108]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (2g) và benzyl bromua (1086µl) trong N,N-dimetylformamit (40ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 398mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-90:10) để thu được hợp chất 2 (2,7g) ở dạng bột không màu.

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (1g) và hợp chất 3 (1027mg) trong N,N-dimetylformamit (20ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 4,53ml) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (123mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 4 (935mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 334 [M-Boc+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (930mg) trong metanol (19ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 186mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được hợp chất 5 (723mg) ở dạng bột không màu.

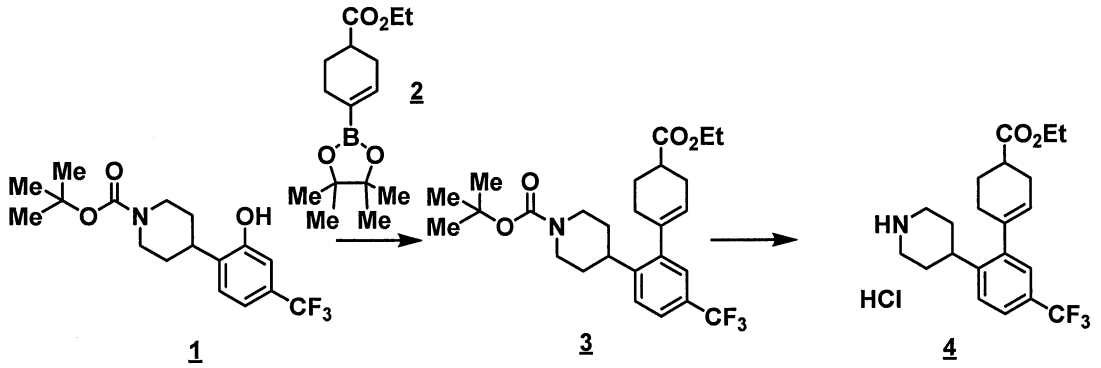
(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (300mg) trong diclometan (3,6ml) được bổ sung triflometansulfonic anhydrit (183µl) và sau đó trietylamin (182µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triflometansulfonic anhydrit (43µl) và sau đó trietylamin (43µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và diclometan, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (45mg), dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 251µl), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (7mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 6 (62mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 464 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 6 (60mg) trong 1,4-dioxan (1,2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 324µl), và hỗn hợp này được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 7 (49mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 364 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 82

[Công thức hóa học 109]

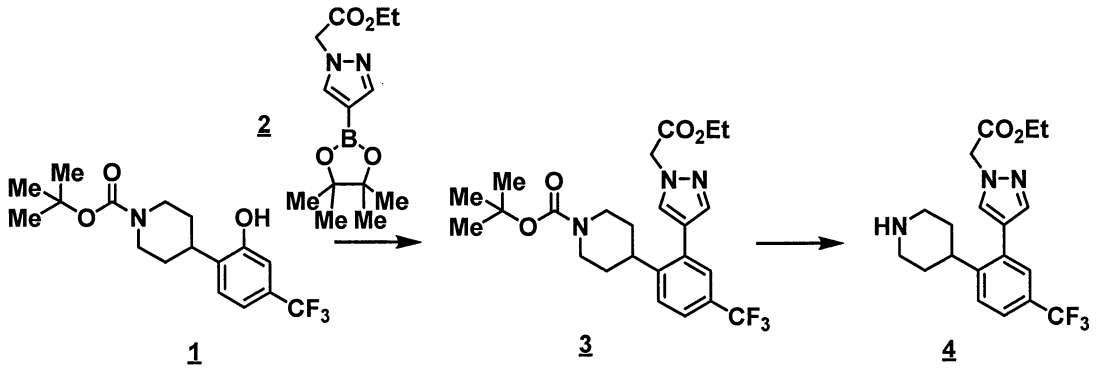


(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (800mg) trong diclometan (23ml) được bổ sung triflometansulfonic anhydrit (487µl) và sau đó trietylamin (484µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đá, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa một nửa lượng phần cặn và hợp chất 2 (361mg) thu được bằng phương pháp được mô tả trong WO2013/187496 trong N,N-dimetylformamit (8ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 1759µl) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (48mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong môi trường nitơ trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 2 (164mg) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (48mg), và được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất triệt quang 3 (502mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 482 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (100mg) trong 1,4-dioxan (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 519µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 4 (81mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 382 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 83

[Công thức hóa học 110]

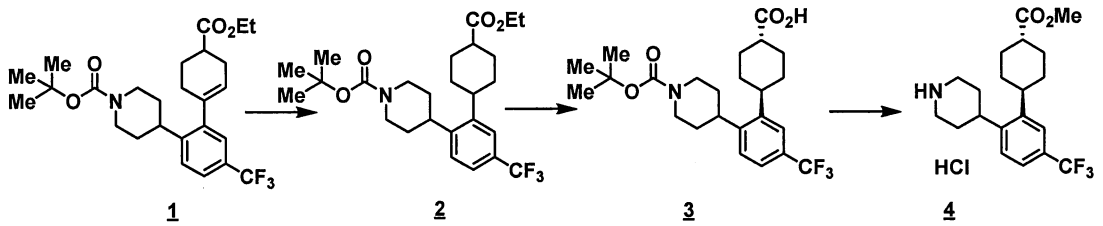


(1) Hợp chất 1 (173mg) và hợp chất 2 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 82 để thu được hợp chất 3 (102mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 482 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (95mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (72mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 382 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 84

[Công thức hóa học 111]



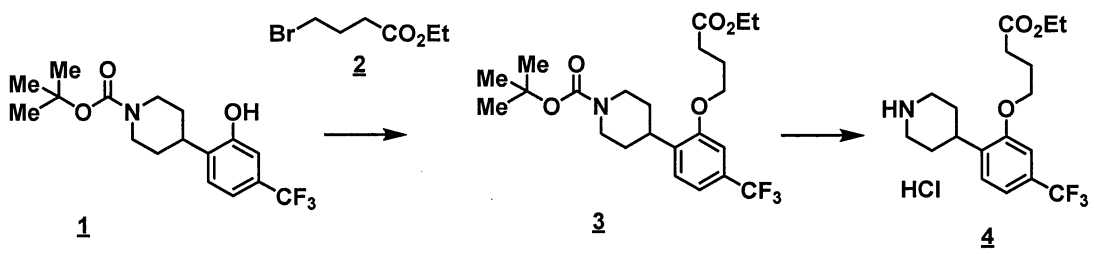
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) trong etanol (8ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 80mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (390mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 384 [M-Boc+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (290mg) trong t-butanol (6ml) được bổ sung kali t-butoxy (74mg), và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (30µl), được khuấy trong 1,5 giờ, sau đó được bổ sung thêm nước (50µl), và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 900µl), được khuấy ở 30°C trong 0,5 giờ, và sau đó được để nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1200µl), sau đó được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (trans) (210mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 454 [M-H]-

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (205mg) trong metanol (3ml) được bổ sung thionyl clorua (174µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (180mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 370 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 85

[Công thức hóa học 112]

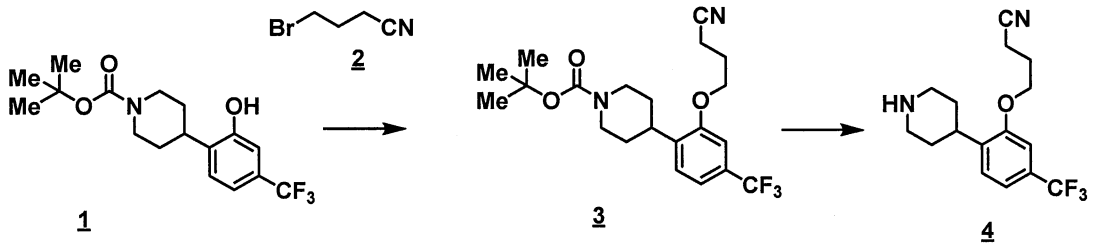


(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (200mg), hợp chất 2 (100µl), và kali cacbonat (160mg) trong N,N-dimetylformamit (4ml) được gia nhiệt ở 70°C trong môi trường nitơ trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=97:3-80:20) để thu được hợp chất 3 (263mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 460 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (263mg) trong 1,4-dioxan (5ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 1431µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 4 (184mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 360 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 86

[Công thức hóa học 113]



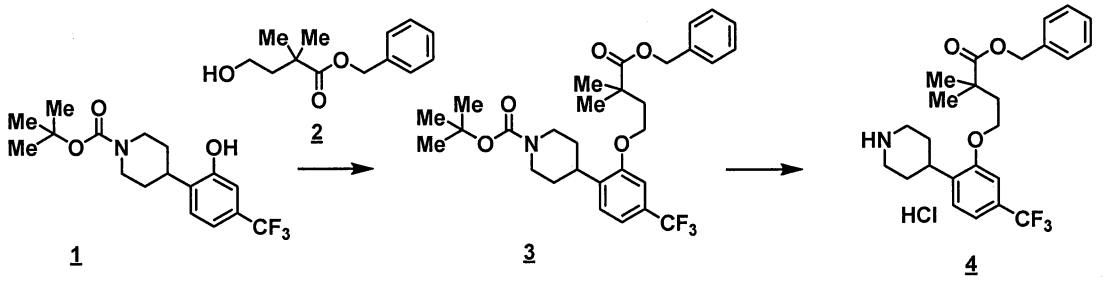
(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (200mg), hợp chất 2 (70µl), và kali cacbonat (160mg) trong N,N-dimetylformamit (4ml) được gia nhiệt ở 70°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 3 (245mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 413 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (240mg) trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp

hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (175mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 313 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 87

[Công thức hóa học 114]

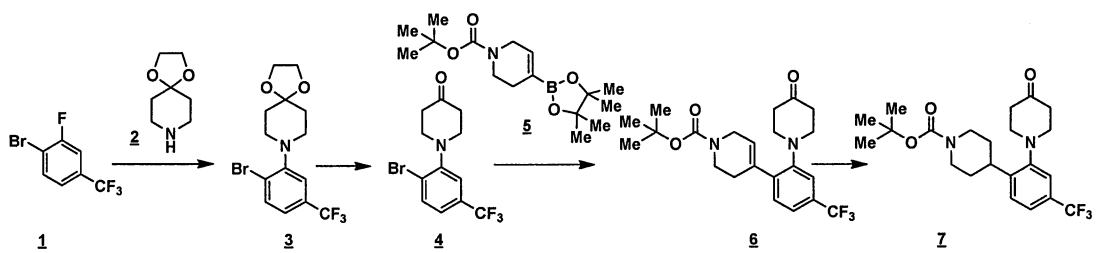


(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg), hợp chất 2 (193mg), và triphenylphosphin (304mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40% trọng lượng , 526µl) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được gia nhiệt ở 70˚C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô dưới áp suất giảm, diisopropylete được bổ sung vào đó, được khuấy, chất kết tủa không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-85:15) để thu được hợp chất 3 (124mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 550 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (123mg) trong 1,4-dioxan (2,5ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 1120µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 4 (103mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 450 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 88

[Công thức hóa học 115]



(1) dung dịch chứa hợp chất 1 (3g), hợp chất 2 (3,54g), và kali cacbonat (2,56g) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (6ml) được gia nhiệt ở 120°C trong 16 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được rót vào nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-80:20) để thu được hợp chất 3 (1,14g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 366/368 [M+H]+

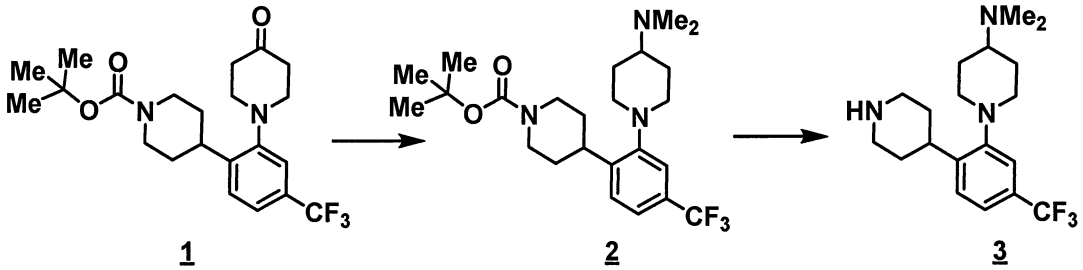
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (769mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung từng giọt dung dịch nước axit clohydric (2mol/ml, 1,05ml), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để trung hòa nó, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-80:30) để thu được hợp chất 4 (494mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 322/324 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (494mg) và hợp chất 5 (570mg) trong N,N-dimetylformamit (12ml) được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 1,5ml) và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (125mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-60:40) để thu được hợp chất 6 (641mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 425 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 6 (641mg) trong etanol (15ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 213mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=70:30-30:70) để thu được hợp chất 7 (213mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 427 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 89

[Công thức hóa học 116]



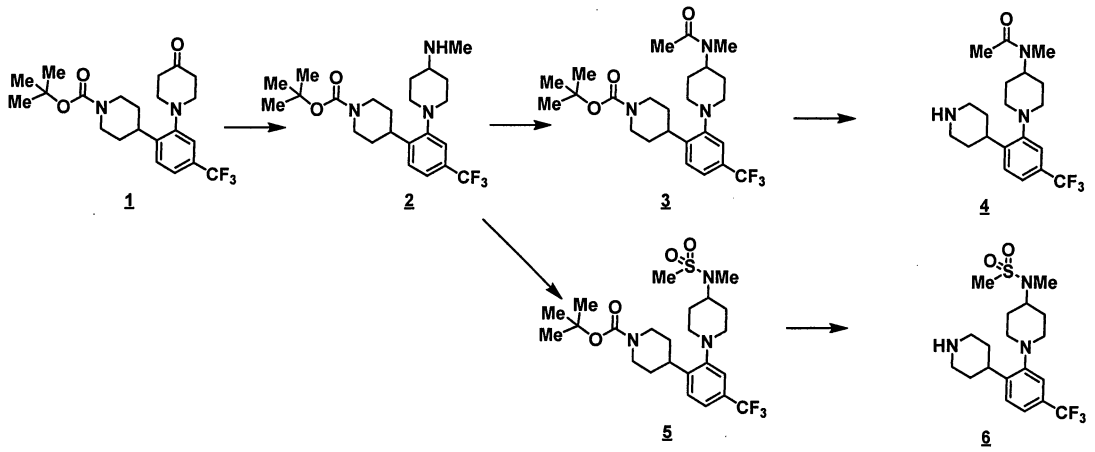
1 2 3

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (150mg) và dung dịch chứa dimetylamin-tetrahydrofuran (2mol/ml, 210µl) trong 1,2-dicloetan (2ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (112mg), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-0:100) để thu được hợp chất 2 (134mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 456 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (134mg) trong clorofom (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô để thu được hợp chất 3 (102mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 356 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 90

[Công thức hóa học 117]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (300mg) và dung dịch chứa metylamin-metanol (40 %, 90µl) trong 1,2-dicloetan (3,5ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (224mg), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (307mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 442 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (100mg) trong clorofom (1ml) được bổ sung trietylamin (40µl) và axetyl clorua (20µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và clorofom, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=70:30-20:80) để thu được hợp chất 3 (86mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 484 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (85mg) trong clorofom (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (63mg) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z 384 [M+H]+

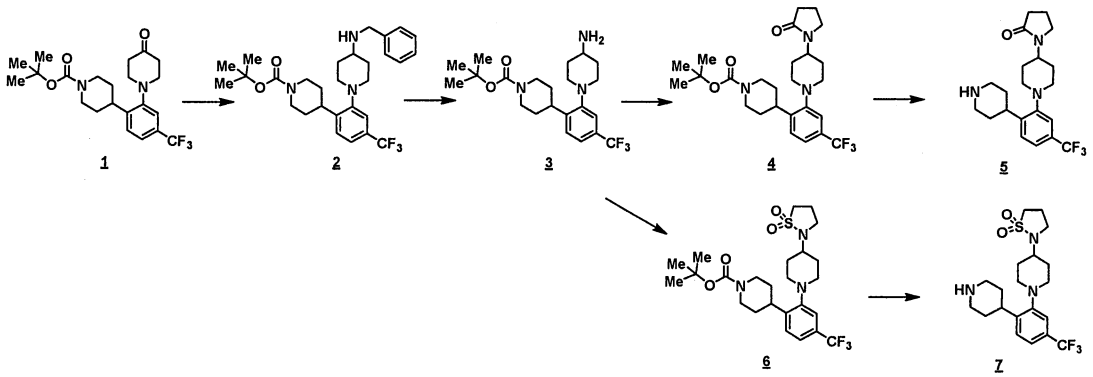
(4) Dung dịch chứa hợp chất 2 (100mg) và trietylamin (80µl) trong clorofom (2ml) được bổ sung metansulfonyl clorua (40µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và

sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và diclometan, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-40:60) để thu được hợp chất 5 (64mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 520 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 5 (64mg) trong clorofom (1,2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,6ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 (48mg) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z 420 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 91

[Công thức hóa học 118]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) và benzylamin (120µl) trong 1,2-dicloetan (5ml) được bổ sung natri triaxetoxyborohyđrua (298mg), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (408mg) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z 518 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (400mg) trong tetrahydrofuran (6ml)/diisopropylete (2ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 80mg) và paladi hydroxit cacbon 20% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 80mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=50:50-0:100) để thu được hợp chất 3 (222mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 428 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (100mg) trong clorofom (2,3ml) được bổ sung trietylamin (40µl) và 4-clobutyryl clorua (30µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và clorofom, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong N,N-dimetylformamit (2,3ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 11mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, sau đó thêm natri hyđrua (60% trong dầu, 11mg) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=30:70-0:100) để thu được hợp chất 4 (87mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 496 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (87mg) trong clorofom (1,8ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,88ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô để thu được hợp chất 5 (65mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 396 [M+H]+

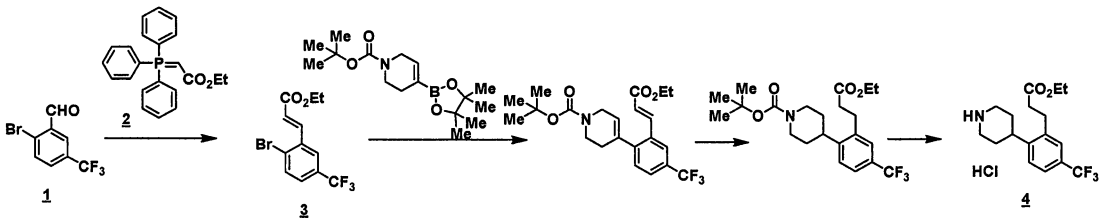
(5) Dung dịch chứa hợp chất 3 (80mg) trong diclometan (1,9ml) được bổ sung pyridin (100µl) và 3-clopropansulfonyl clorua (60µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và clorofom, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong N,N-dimetylformamit (1,9ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 8,2mg) ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, sau đó

được gia nhiệt ở 60°C trong 1,5 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 6 (25mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 532 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 6 (25mg) trong clorofom (0,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (18mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 432 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 92

[Công thức hóa học 119]

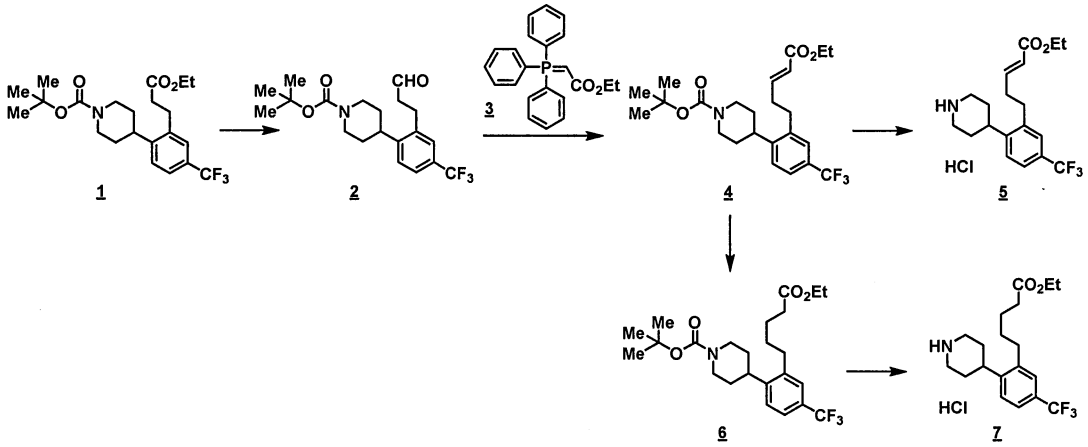


(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (4g) trong toluen (31ml) được bổ sung hợp chất 2 (6,06g), và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, sau đó phần cặn được bổ sung diisopropylete, và được khuấy. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-80:20) để thu được hợp chất 3 (4,7g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 323/325 [M+H]+

(2) Hợp chất 3 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 4 ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 330 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 93

[Công thức hóa học 120]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1g) trong diclometan (10ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa diisobutyl nhôm hyđrua trong toluen (1mol/l, 9,6ml) trong môi trường nitơ ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đá, sau đó được bổ sung kali natri tartrat tetrahydrat, được bổ sung etyl axetat, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó lớp hữu cơ của dịch lọc được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=67:33-40:60) để thu được rượu (252mg) ở dạng chất nhớt không màu.

(2) Dung dịch chứa oxalyl clorua (111µl) trong diclometan (5ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa dimetylsulfoxit (137µl) trong diclometan (1ml) ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa rượu (250mg) thu được trong (1) nêu trên trong diclometan (5ml) ở nhiệt độ tương tự, và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt trietylamin (540µl) ở nhiệt độ tương tự, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (263mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

(3) Dung dịch chứa hợp chất 2 (262mg) trong toluen (1,4ml) được bổ sung hợp chất 3 (262mg), và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu ở 70°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được bổ

sung diisopropylete, và hỗn hợp này được khuấy. Chất kết tủa không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc thu được được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 4 (208mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 456 [M+H]+

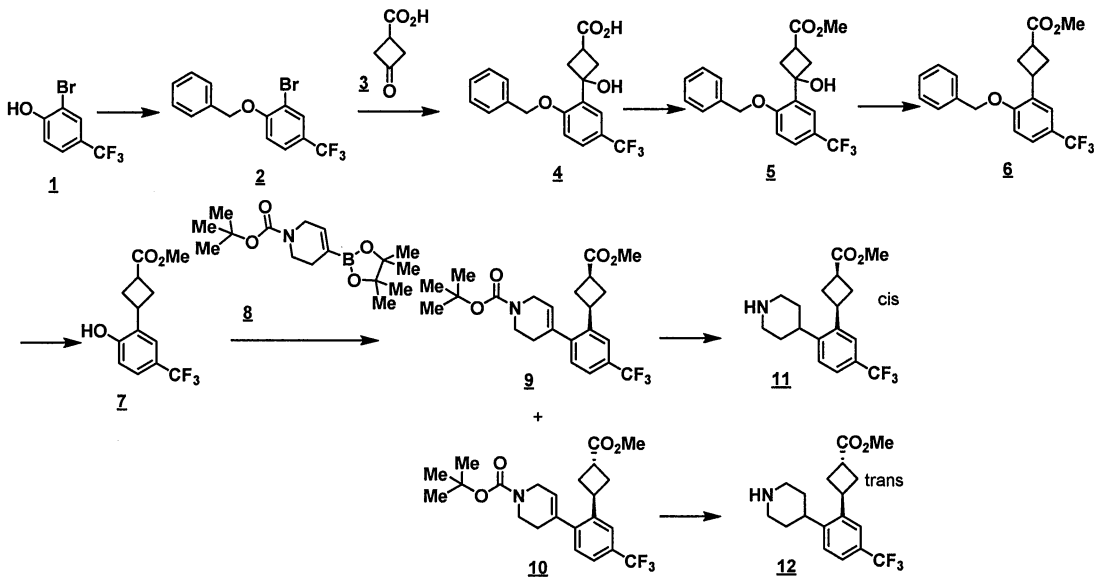
(4) Hợp chất 4 (60mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 5 (51mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 356 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 4 (145mg) trong etanol (3ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 29mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 (140mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 458 [M+H]+

(6) Hợp chất 6 (139mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 7 (118mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI) m/z 358 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 94

[Công thức hóa học 121]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (15g) và benzyl bromua (7ml) trong N,N-dimetylformamit (120ml) được bổ sung kali cacbonat (12,9g), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối

bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 2 (19,67g) ở dạng chất nhớt không màu.

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (19,66g) trong tetrahydrofuran (60ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (1,59mol/l, 39,2ml) trong môi trường nitơ ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 3 (3,39g) trong tetrahydrofuran (60ml), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 80ml), và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 4 (2,76g) ở dạng chất nhớt màu cam. MS (ESI): m/z 365 [M-H]-

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (2,75g) trong metanol (25ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa trimetylsilyldiazometan trong hexan (2mol/l, 30ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt axit axetic cho đến khi bóng khí không được tạo nữa, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) để thu được hợp chất 5 (2,019g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 379 [M-H]-

(4) Hỗn hợp gồm hợp chất 5 (2,01g), trietylsilan (4,2ml), và axit trifloaxetic (3,9ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 6 (1,31g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 379 [M-H]-

(5) Dung dịch chứa hợp chất 6 (1,3g) trong metanol (20ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 650mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được

tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 7 (865mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 275 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 7 (855mg) trong diclometan (15ml) được làm mát bằng đá lạnh, trietylamin (652µl) và triflometansulfonic anhydrit (629µl) được bổ sung vào đó trong môi trường nitơ, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và diclometan, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn thu được trong N,N-dimetylformamit (15ml) được bổ sung hợp chất 8 (1,06g), dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 4,68ml), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (127mg), và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 9 (cis) (465mg) và hợp chất 10 (trans) (164mg) ở dạng các nguyên liệu nhớt không màu. Mỗi MS (APCI): m/z 440 [M+H]+

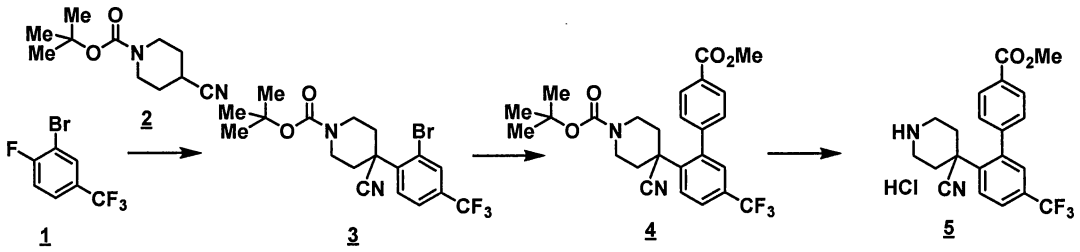
(7) Dung dịch chứa hợp chất 9 (460mg) trong metanol (3ml)/ axit axetic (3ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 230mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc qua Xelit, và sau đó dịch lọc thu được được cô. Phần cặn được hòa tan trong diclometan, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25). Dung dịch chứa hợp chất thu được (405mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm

để thu được hợp chất 11 (314mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 342 [M+H]+

(8) Hợp chất 10 được xử lý theo cách tương tự như bước 7 để thu được hợp chất 12 ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 342 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 95

[Công thức hóa học 122]



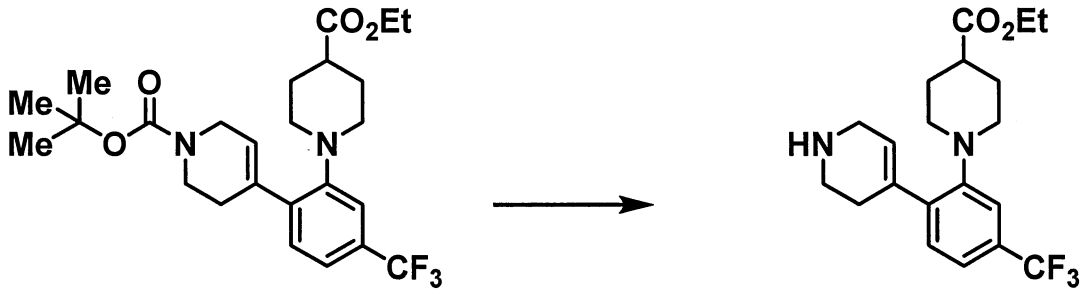
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1g) và hợp chất 2 (870mg) trong toluen (2,5ml) được bổ sung dung dịch chứa kali bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (0,5mol/l, 8,23ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric (1mol/l), dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-80:20) để thu được hợp chất 3 (1,08g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 333/335 [M-Boc+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (160mg) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được bổ sung axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (93mg), dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 554µl), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (14mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-67:33) để thu được hợp chất 4 (164mg) ở dạng bột không màu.

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (164mg) trong 1,4-dioxan (3ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 1680µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 5 (134mg) ở dạng bột không màu.
MS (ESI): m/z 389 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 96

[Công thức hóa học 123]



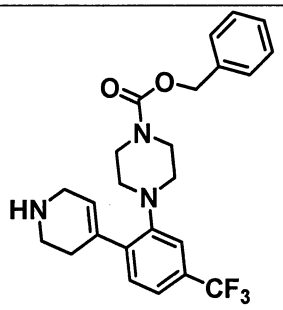
1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg) trong clorofom (4,1ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng clorofom, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (186mg) ở dạng bột không màu.
MS (ESI): m/z 383 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 97

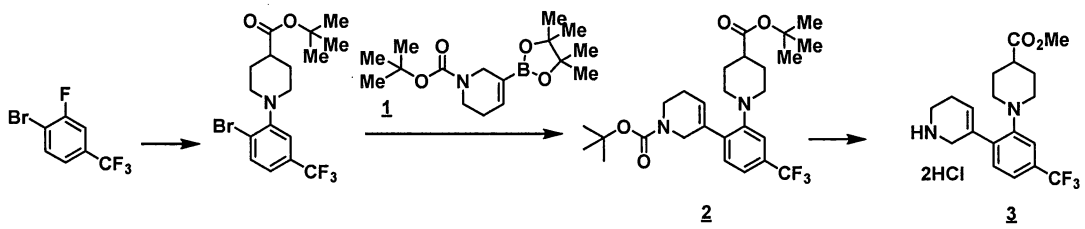
Hợp chất ban đầu tương ứng được phản ứng và được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 nêu trên và ví dụ tham khảo 96 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 36 dưới đây.

Bảng 36

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
97		MS (ESI) : m/z 446 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 98

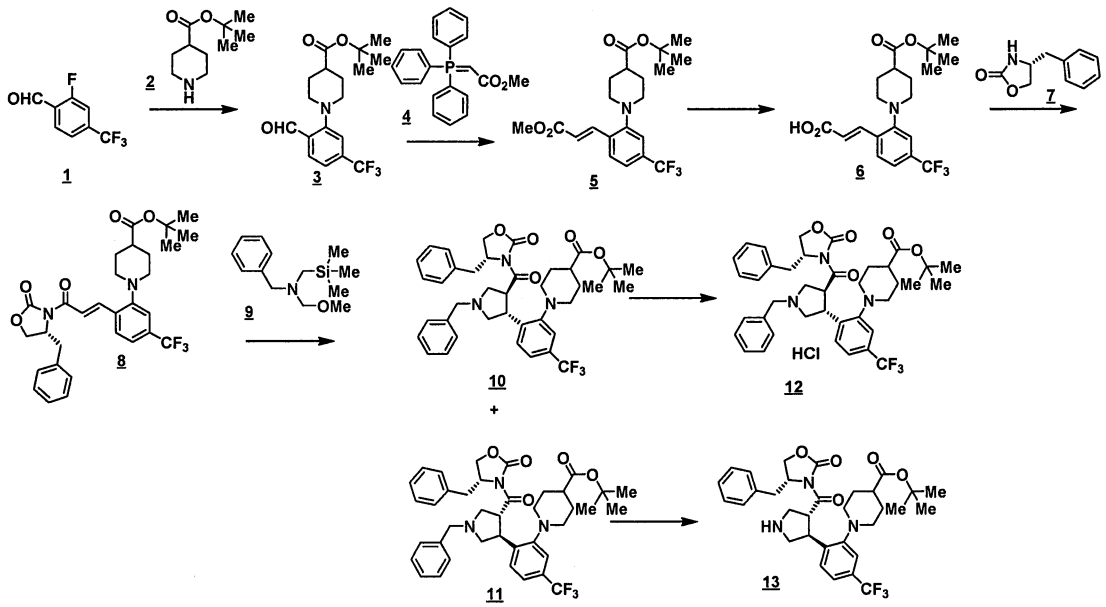
[Công thức hóa học 124]



Hợp chất 1 thu được bằng phương pháp được mô tả trong WO2006/47277 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 52 để thu được hợp chất 2 (106mg). Hợp chất 2 được hòa tan trong dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 5,2ml), được khuấy ở 50°C trong 18 giờ, sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, toluen được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được cô lại dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (180mg). MS (ESI): m/z 369 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 99

[Công thức hóa học 125]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (3,05g), hợp chất 2 (3,25g), và kali cacbonat (3,3g) trong N-metylpyrolidon (40ml) được khuấy ở 80°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-88:12) để thu được hợp chất 3 (4,61g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 358 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (4,61g) trong diclometan (16ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất 4 (4,43g) trong diclometan (16ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 5 (5,16g) ở dạng bột màu vàng nhạt trong tỉ lệ đồng phân E:Z≈88:12. MS (ESI): m/z 414 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 5 (3,8g) trong metanol (20ml)/tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 5,05ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 5,05ml), được khuấy, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel (clorofom:metanol=100:0-96:4) để thu được hợp chất 6 (2,07g) ở dạng bột màu vàng nhạt trong tỉ lệ đồng phân E:Z≈95:5. MS (ESI): m/z 398 [M-H]-

(4) Dung dịch chứa hợp chất 6 (2,06g) và N,N-dimetylformamit (10 giọt) trong diclometan (30ml) được bổ sung oxalyl clorua (873µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được hòa tan trong diclometan (30ml), lithi clorua (437mg), hợp chất 7 (1g), và trietylamin (1,58ml) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch nước chứa axit xitric được làm mát bằng đá lạnh (axit xitric: 10g và nước: 100ml), và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 8 (2,21g) ở dạng bột màu vàng. MS (APCI): m/z 559 [M+H]+

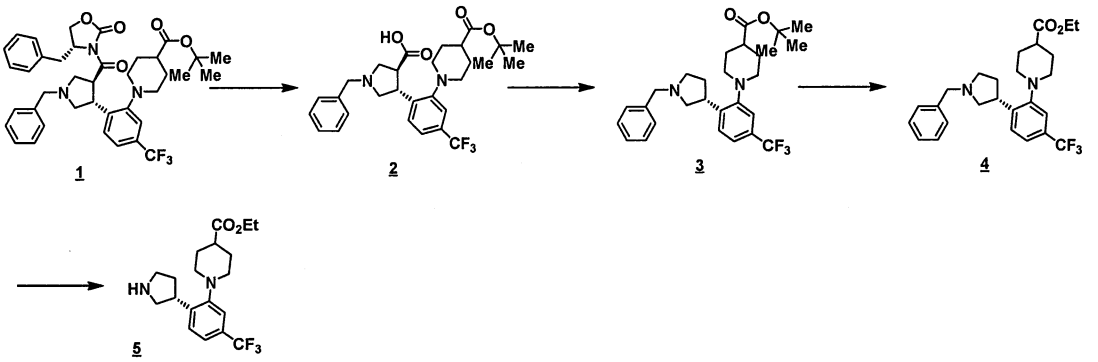
(5) Dung dịch chứa hợp chất 8 (2,21g) và hợp chất 9 (2,82g) trong diclometan (20ml) được bổ sung axit trifloaxetic (30µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và diclometan trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, được khuấy, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-60:40) để thu được hợp chất 10 (1,19g) và hợp chất 11 (1,15g) ở dạng các bột không màu. Mỗi MS (APCI): m/z 692 [M+H]+ TLC (hexan:etyl axetat=2:1): giá trị Rf của hợp chất 10 ≈ 0,8, giá trị Rf của hợp chất 11 ≈ 0,4 (đĩa TLC: 1,05715,0001 TLC Silica gel 60 F_{254} được sản xuất bởi Merck KGaA). Dung dịch chứa hợp chất 10 trong etyl axetat được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4mol/l) trong 1,2 đương lượng để thu được tinh thể hydroclorua 12, và tinh thể này được cho vào tinh thể học tia X để xác nhận rằng hợp chất 10 và 11 có các cấu hình nêu trên theo thứ tự.

(6) Dung dịch chứa hợp chất 11 (288mg) trong metanol (6ml)/tetrahydrofuran (6ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 150mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (1atm) trong 2 giờ.

Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc Xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 13 (261mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 602 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 100

[Công thức hóa học 126]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (500mg) trong tetrahydrofuran (7,2ml) được bổ sung từng giọt dung dịch nước chứa lithi hydroxit (monohydrat) (36mg) (0,7ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung clorofom và nước, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng clorofom hai lần, các lớp hữu cơ thu được được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-85:15) để thu được hợp chất 2 (328mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 533 [M+H]+

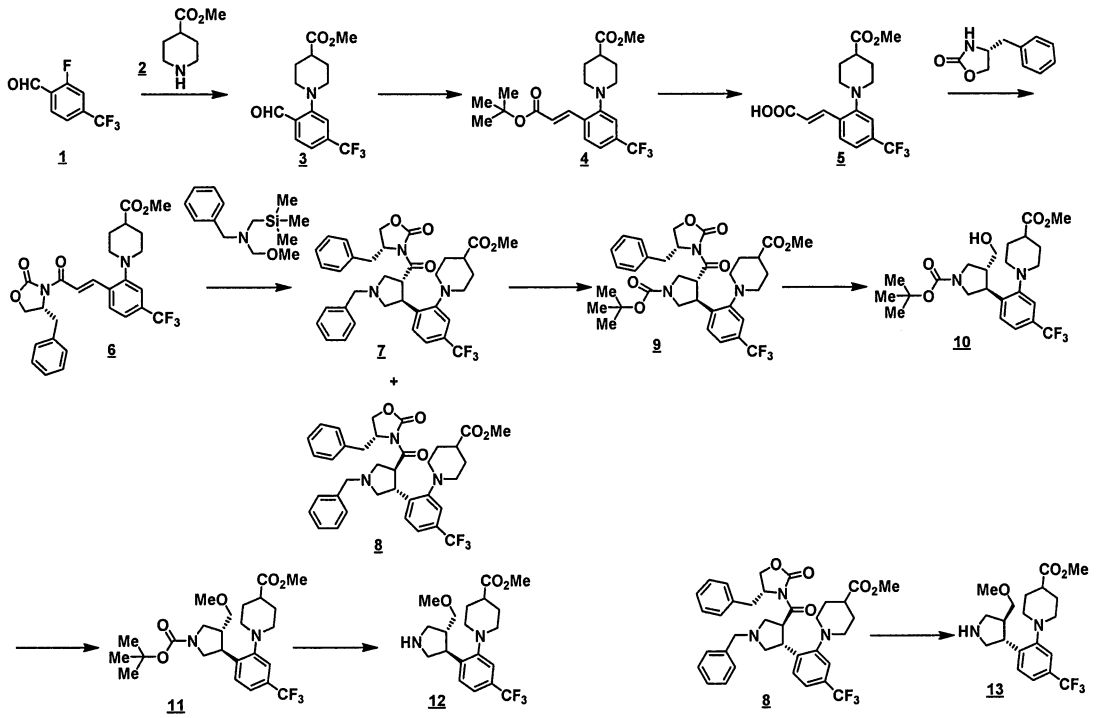
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (260mg) trong diclometan (2,5ml) được bổ sung N-hydroxypyridin-2-thion (75mg) trong điều kiện chiếu đèn, sau đó hỗn hợp này được làm mát bằng đá lạnh, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (102mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung 1,4-dioxan (5,0ml), 2,2'-azobis(isobutyronitril) (12mg), và tributyltin hyđrua (0,40ml), và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (125 mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 489 [M+H]+(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (120mg) trong clorofom (2,5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1,2ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, được rửa giải bằng clorofom, và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để trung hòa nó. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong N,N-dimetylformamit (2,5ml) được bổ sung N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (61mg) và etanol (0,15ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 4 (70mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 461 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (70mg) trong etanol (1,5ml) được bổ sung axit axetic (0,6ml) và paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 42mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa giải bằng etyl axetat, sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 5 (16mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 371 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 101

[Công thức hóa học 127]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (30,5g), hợp chất 2 (25g), và kali cacbonat (33g) trong N-metylpyrolidon (150ml) được khuấy ở 130°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 3 (48,28g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 316 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa t-butyl dietylphosphonoaxetat (2,08g) trong tetrahydrofuran (40ml) được bổ sung phức chất magie bromua-dietylete (2,56g) và trietylamin (1,26ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó hợp chất 3 (2,00g) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 507mg), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ, sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (3,17g) ở dạng chất

nhớt màu vàng là chất thô. Hợp chất vừa nêu được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI): m/z 414 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (53,0g) trong diclometan (500ml) được bổ sung axit trifloaxetic (160ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung diisopropylete, được khuấy, và sau đó chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc để thu được hợp chất 5 (26,3g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 358 [M+H]+

(4) Hợp chất 5 (34g) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 98 nêu trên để thu được hợp chất 6 (45,6g) ở dạng bột màu vàng. MS (APCI): m/z 517 [M+H]+

(5) Hợp chất 6 (45g) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 98 nêu trên để thu được hợp chất 7 (26,89g) và hợp chất 8 (22,34g) ở dạng các bột màu vàng nhạt. Mỗi MS (APCI): m/z 650 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 7 (24g) và di-t-butyl dicacbonat (8,45g) trong metanol (200ml)/tetrahydrofuran (200ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 4,8g), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) để thu được hợp chất 9 (23,06g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 660 [M+H]+

(7) Dung dịch chứa hợp chất 9 (10,0g) trong tetrahydrofuran (100ml)/nước (20ml) được bổ sung natri borohyđrua (1,15g) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 10 (6,93g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 487 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hợp chất 10 (3,82g) trong N,N-dimetylformamit (80ml) được bổ sung metyl iodua (4,9ml), hỗn hợp này được làm mát đến -15°C, natri hyđrua (60%

trong dầu, 411mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở -10°C trong 1 giờ và ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, sau đó nước được bổ sung, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 11 (3,19g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 501 [M+H]+

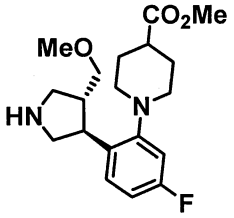
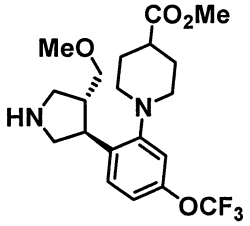
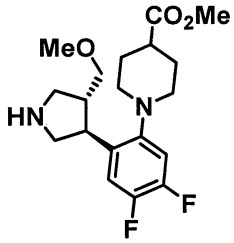
(9) Dung dịch chứa hợp chất 11 (3,18g) trong diclometan (30ml) được bổ sung axit trifloaxetic (15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó được rửa giải bằng clorofom, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 12 (3,16g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

(10) Hợp chất 8 được xử lý theo cách tương tự như các bước từ (6) đến (9) trên đây để thu được hợp chất 13 ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 401 [M+H] MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 102-104

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 37 dưới đây.

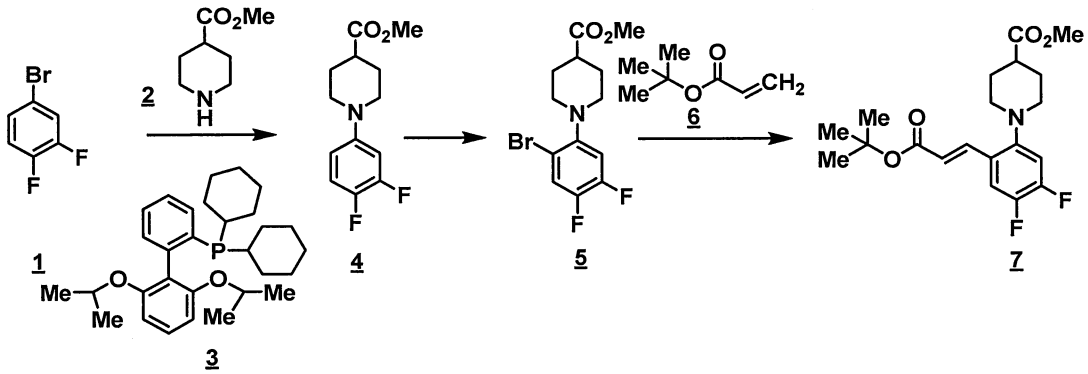
Bảng 37

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
102		(ESI) : m/z 351 [M+H]+
103		(ESI) : m/z 417 [M+H]+
104		(ESI) : m/z 369 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 105

Chất trung gian của ví dụ tham khảo 104 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 128]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (2g), hợp chất 2 (1,78g), phối tử phosphin 3 (483mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (474mg), và xesi cacbonat (10,1g) trong 1,4-dioxan (103ml) được khuấy trong điều kiện gia nhiệt ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

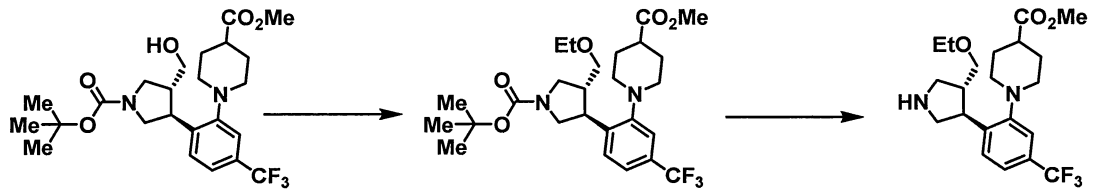
(hexan:etyl axetat=100:0-75:25) để thu được hợp chất 4 (1266mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 256 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 4 (700mg) trong clorofom (27ml)/metanol (13ml) được bổ sung N-bromsuxinimit (488mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-80:20) để thu được hợp chất 5 (747mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 334/336 [M+H]+

(3) Huyền phù chứa hợp chất 5 (1,5g), hợp chất 6 (2,88g), tri-o-tolylphosphin (273mg), paladi axetat (100mg), và diisopropyletylamin (1,53ml) trong N,N-dimetylformamit (15ml) được gia nhiệt ở 140°C bằng bức xạ vi sóng trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó etyl axetat và nước được bổ sung vào đó, và được khuấy. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-80:20) để thu được hợp chất 7 (1,455g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 382 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 106

[Công thức hóa học 129]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) và etyl iodua (656µl) trong N,N-dimetylformamit (4ml) được làm mát bằng đá lạnh, natri hyđrua (60% trong dầu, 39mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh

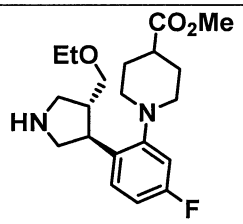
chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 2 (148mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 515 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (140mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (110mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 415 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 107

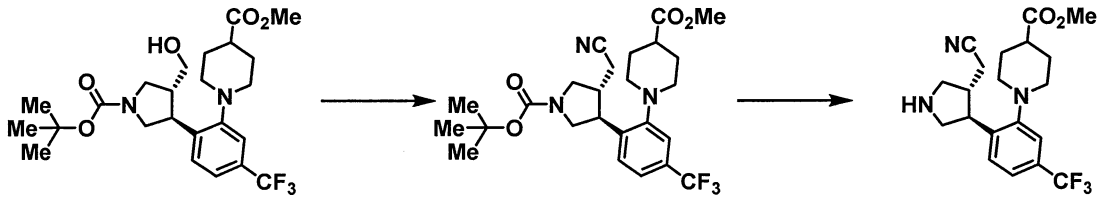
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 106 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 38 dưới đây.

Bảng 38

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
107		(ESI) : m/z 365 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 108

[Công thức hóa học 130]



1 2 3

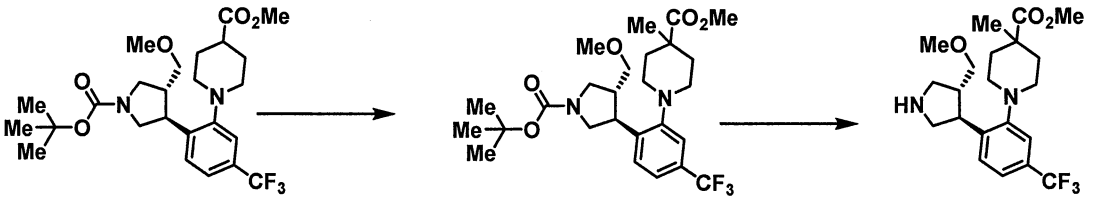
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (600mg), axeton xyanohydrin (228µl), và triphenylphosphin (648mg) trong tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40% trọng lượng , 1,12ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó axeton xyanohydrin (228µl), triphenylphosphin (648mg), và dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40% trọng lượng , 1,12ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, diisopropylete được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy. Phần kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=84:16-70:30) để thu được hợp chất 2 (838mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 496 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (120mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được rửa giải bằng diclometan, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (55mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 396 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 109

[Công thức hóa học 131]

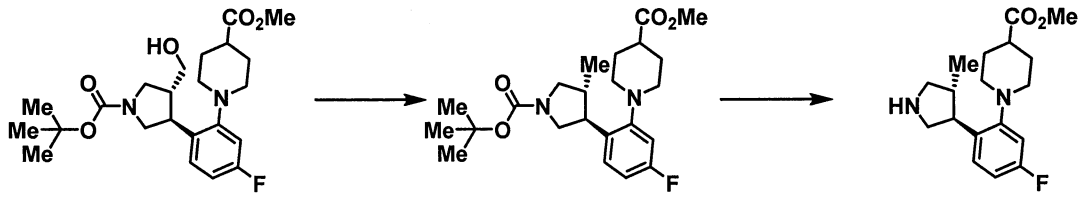


(1) Trong môi trường nitơ, dung dịch chứa hợp chất 1 (342mg) trong tetrahydrofuran (1,5ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (1,09mol/l, 1,26ml) ở -40°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ, sau đó metyl iodua (85µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước muối bão hòa và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=93:7-80:20) để thu được hợp chất 2 (167mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 515 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (162mg) trong clorofom (4ml) được bổ sung axit trifloaxetic (4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (146mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 415 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 110

[Công thức hóa học 132]



1 2 3

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (500mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung triphenylphosphin (484mg), N'-isopropyliden-2-nitrobenzensulfonohydrazua (474mg), và dietyl azodicarboxylat (dung dịch toluen 40% trọng lượng , 833µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung phenylhydrazin (564µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước chứa amoni clorua bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-65:35) để thu được hợp chất 2 (168mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 421 [M+H]+

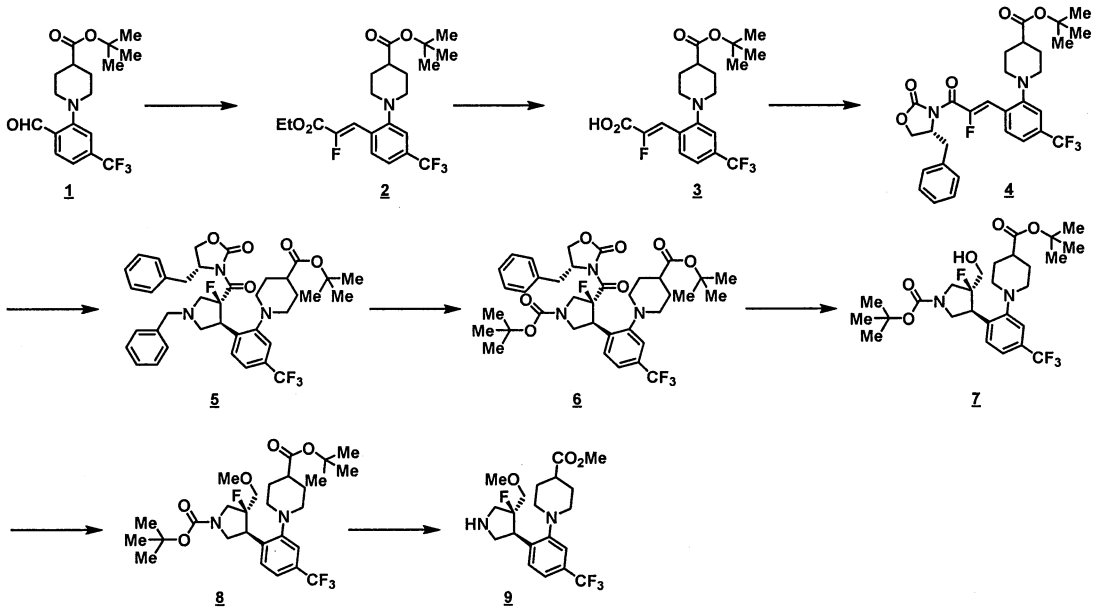
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (165mg) trong diclometan (1,6ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, sau đó etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô

dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (149mg) ở dạng chất nhớt màu cam nhạt.

MS (APCI): m/z 321 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 111

[Công thức hóa học 133]



(1) Dung dịch chứa trietyl 2-flo-2-phosphonoaxetat (1,01g) trong tetrahydrofuran (18ml) được bổ sung phức chất magie bromua-dietylete (1,29g) và trietylamin (638µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó dung dịch chứa hợp chất 1 (1,14g) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (1,41g) ở dạng bột màu vàng trong tỉ lệ đồng phân Z:E≈85:15. Hợp chất vừa nêu được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (APCI): m/z 446 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (2,65g) trong etanol (13ml)/tetrahydrofuran (13ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 5,95ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 10ml), được khuấy, và sau đó dung môi hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần kết tủa được gom lại bằng cách lọc, được hòa tan

trong dung dịch trộn lẫn chứa etyl axetat và dung dịch nước axit clohydric (0,1mol/l), và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,79g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 418 [M+H]+

(3) Hợp chất 3 (500mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 99 nêu trên để thu được hợp chất 4 (123mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (APCI): m/z 577 [M+H]+

(4) Hợp chất 4 (400mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 99 nêu trên để thu được hợp chất 5 (107mg) ở dạng chất nhớt màu cam. MS (APCI): m/z 710 [M+H]+

(5) Hợp chất 5 (105mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 để thu được hợp chất 6 (119mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (APCI): m/z 720 [M+H]+

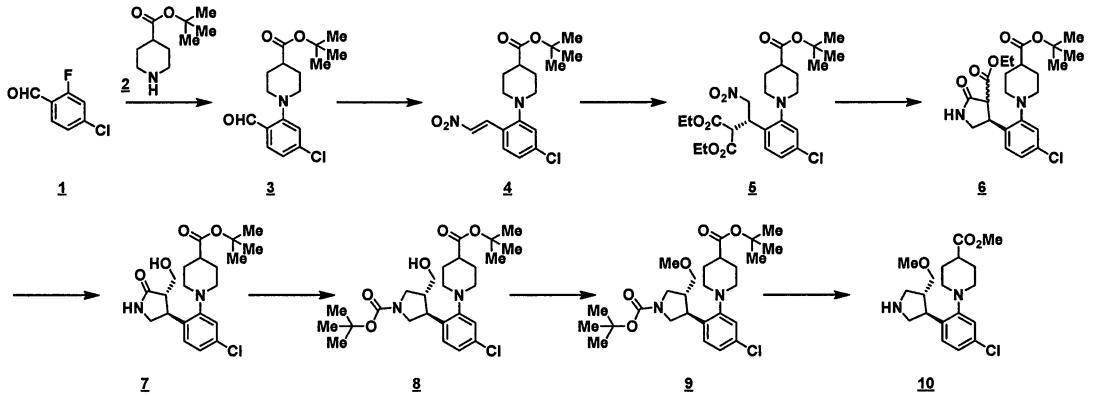
(6) Hợp chất 6 (100mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 để thu được hợp chất 7 (57,9mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 547 [M+H]+

(7) Hợp chất 7 (56mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 để thu được hợp chất 8 (50,3mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 561 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hợp chất 8 (48mg) trong metanol (1,9ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 1,9ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung diclometan và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 9 (37,9mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 419 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 112

[Công thức hóa học 134]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (10,0g), hợp chất 2 (14,0g), và kali cacbonat (13,1g) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (80ml) được khuấy ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó nước được bổ sung vào đó, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-90:10) để thu được hợp chất 3 (19,0g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (APCI): m/z 324/326 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (15,3g) và nitrometan (12,8ml) trong metanol (76,5ml) được bổ sung dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (5mol/l, 0,94ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó nitrometan (25,6ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 4,7ml) để trung hòa nó, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa giải bằng etyl axetat và nước, dung dịch nước axit clohydric (1mol/l) được bổ sung vào đó để axit hóa nó, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong tetrahydrofuran (76,5ml) được bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (4,39ml) và trietylamin (16,46ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 40 phút. Tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được bổ sung nước (200ml), và hỗn hợp này được khuấy. Phần kết tủa được gom lại bằng cách lọc, được hòa tan trong etyl axetat, sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-85:15), được nghiền thành bột bằng hexan mát, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (11,12g) ở dạng bột màu vàng. MS (ESI): m/z 367/369 [M+H]+

Như được mô tả trong dưới đây (3) và (4), hợp chất 4 được xử lý theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 119-125) để điều chế hợp chất 6.

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (11,12g) trong toluen (55,6ml) được bổ sung 1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]-3-[(1S,2S)-(-)-2-(dimetylamino)xyclohexyl]thioure (630mg) và dietyl malonat (9,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 62 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 5 (16,13g) ở dạng chất nhớt màu cam nhạt. MS (ESI): m/z 527/529 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (16,13g) và niken clorua hexahydrat (7,27g) trong metanol (161,3ml) được bổ sung natri borohyđrua (6,95g) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung clorofom và nước, được khuấy, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=67:33-40:60) để thu được hợp chất 6 (3,52g) ở dạng bột màu cam nhạt. MS (ESI): m/z 451/453 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 6 (2,31g) trong etanol (45ml) được bổ sung natri borohyđrua (775mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và ở 40°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-93:7), sau đó được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm

khô để thu được hợp chất 7 (1,84g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 409/411 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa trimetyloxonitetrafloborat (1,32g) trong diclometan (36ml) được bổ sung hợp chất 7 (1,82g), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó trimetyloxonitetrafloborat (330mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diclometan được làm bay hơi dưới áp suất giảm cho đến khi thể tích dung dịch phản ứng chỉ còn một phần ba, sau đó metanol (36ml) và di-t-butyl dicacbonat (1,07g) được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được được làm mát bằng đá lạnh, natri borohyđrua (505mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) để thu được hợp chất 8 (1,18g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 495/497 [M+H]+

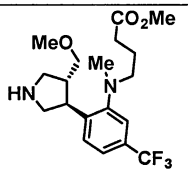
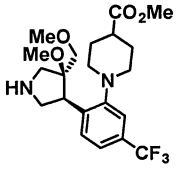
(7) dung dịch chứa hợp chất 8 (1,16g) và metyl iodua (1,46ml) trong N,N-dimetylformamit (23,2ml) được làm mát đến -20°C, natri hyđrua (60% trong dầu, 123mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở -15°C trong 1 giờ và ở -8°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 9 (1,21g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 509/511 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hợp chất 9 (1,16g) trong metanol (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 17,6ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, dung dịch nước bão hòa chứa natri cacbonat được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 10 (839mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 367/369 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 113-114

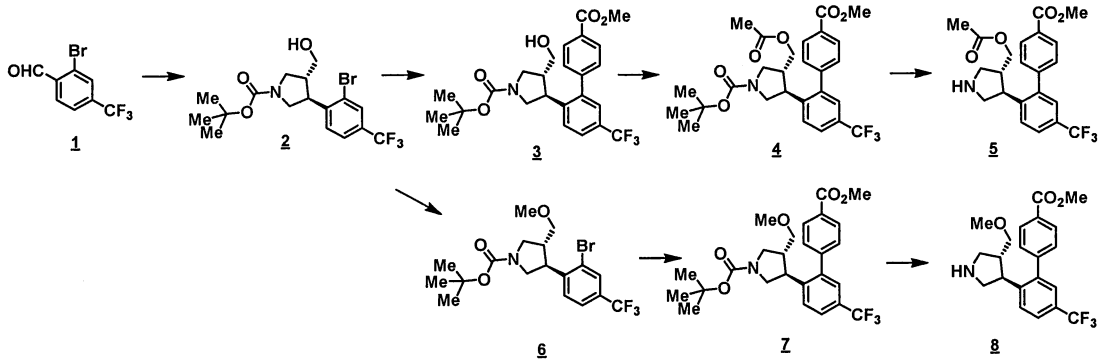
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 112 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 39 dưới đây.

Bảng 39

Ví dụ Tham khảo	Hợp chất	MS
113		(ESI) : m/z 389 [M+H]+
114		(APCI) : m/z 431 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 115

[Công thức hóa học 135]



(1) Hỗn hợp gồm hợp chất 2 (100mg) được điều chế theo ví dụ tham khảo 112 nêu trên từ hợp chất 1, axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (47mg), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (20mg), dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 300µl), và N,N-dimetylformamit (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó etyl axetat và nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=70:30-50:50) để thu được hợp chất 3 (52,7mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 480 [M+H]+

(2) dung dịch chứa hợp chất 3 (51mg), axit axetic (18µl), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (30mg), và 4-dimetylaminopyridin (6,5ml) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-50:50) để thu được hợp chất 4 (47mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 422 [M-Boc+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (45mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (35mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 422 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 2 (250mg) và metyl iodua (110µl) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 31mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 6 (166mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 382/384 [M-tBu]+

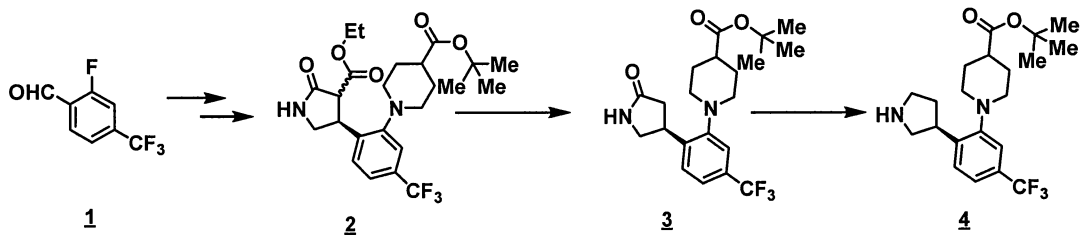
(5) Hợp chất 6 (160mg) được xử lý theo cách tương tự như phản ứng mà cho ra hợp chất 3 từ hợp chất 2 trong bước (1) nêu trên để thu được hợp chất 7 (171mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 394 [M-Boc+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 7 (165mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô, và được cô

dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 8 (130mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 394 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 116

[Công thức hóa học 136]



1 2 3 4

(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 112 để thu được hợp chất 2 (36,2g).

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 trong etanol (360ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1mol/l, 82,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được rửa giải bằng nước, sau đó dung dịch nước axit clohydric (1mol/l) được bổ sung vào đó cho đến khi hỗn hợp này trở nên pH=4 trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung toluen (180ml), được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-95:5), sau đó được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 3 (27,5g) ở dạng chất rắn không màu. MS (ESI): m/z 413 [M+H]+

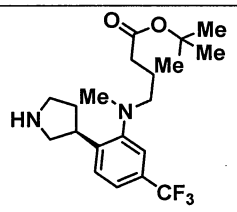
(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (4,12g) trong tetrahydrofuran (82ml) được bổ sung trimetyloxonitetrafloborat (1,77g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và metanol (82ml) được bổ sung vào phần cặn, và axit axetic (4,46ml) và natri borohyđrua (3,04g) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất

giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat:metanol=100:0-80:20) để thu được hợp chất 4 (2,95g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 399 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 117

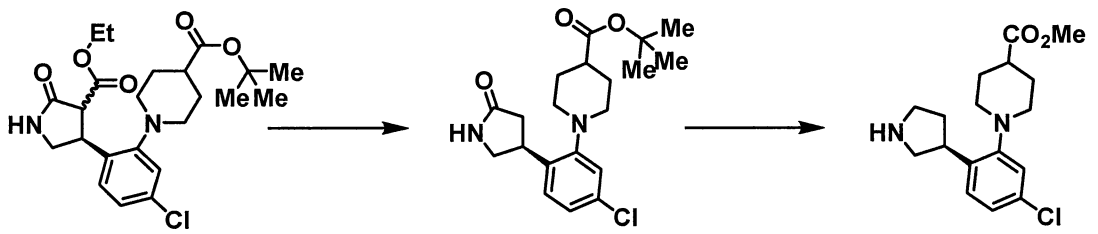
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 116 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 40 dưới đây.

Bảng 40

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
117		(ESI) : m/z 387 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 118

[Công thức hóa học 137]



1 2 3

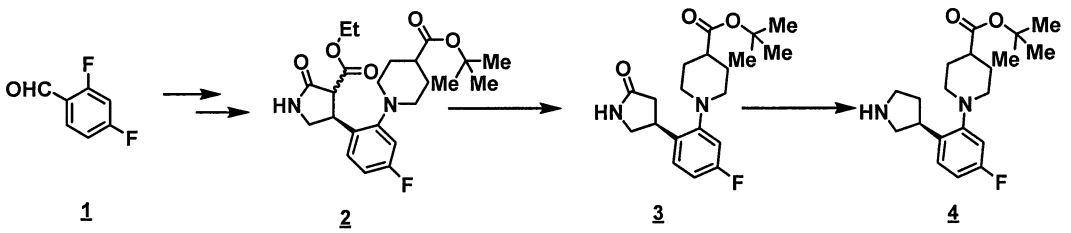
(1) Hợp chất 1 (2g) thu được trong ví dụ tham khảo 112 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 116 để thu được hợp chất 2 (829mg). MS (ESI): m/z 379/381 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (300mg) trong 1,4-dioxan (6ml) được bổ sung natri borohyđrua (300mg) và axit axetic (454µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, metanol (3ml) được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong metanol (2ml) được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 16ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được gia

nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa nó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (128mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 323/325 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 119

[Công thức hóa học 138]



1 2 3 4

(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 112 để thu được hợp chất 2 (3,39g).

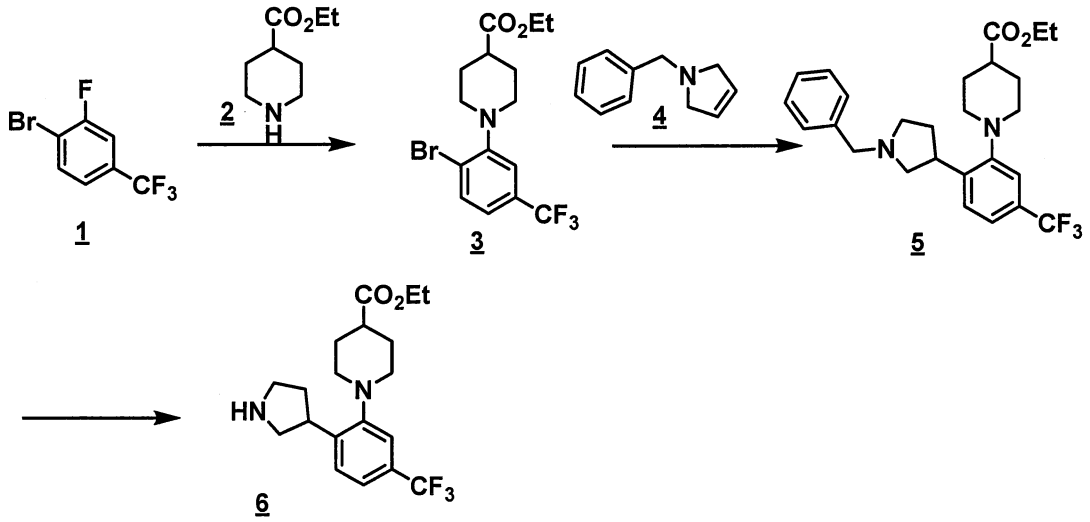
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (3,39g) trong etanol (39ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1mol/l, 8,58ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần cặn được rửa giải bằng nước, sau đó hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 8,8ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung toluen (34ml), được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ, sau đó dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-97:3) để thu được hợp chất 3 (2,8g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 363 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (2,63g) trong 1,4-dioxan (53ml) được bổ sung natri borohyđrua (1,37g) và axit axetic (2,08ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 25 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước (5 giọt) được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó metanol (19ml) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 530mg), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó paladi cacbon được loại bỏ

bằng cách lọc, và được rửa thành metanol. Dịch lọc được cô, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat:metanol=100:0-98:2) để thu được hợp chất 4 (1,226g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 349 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 120

[Công thức hóa học 139]



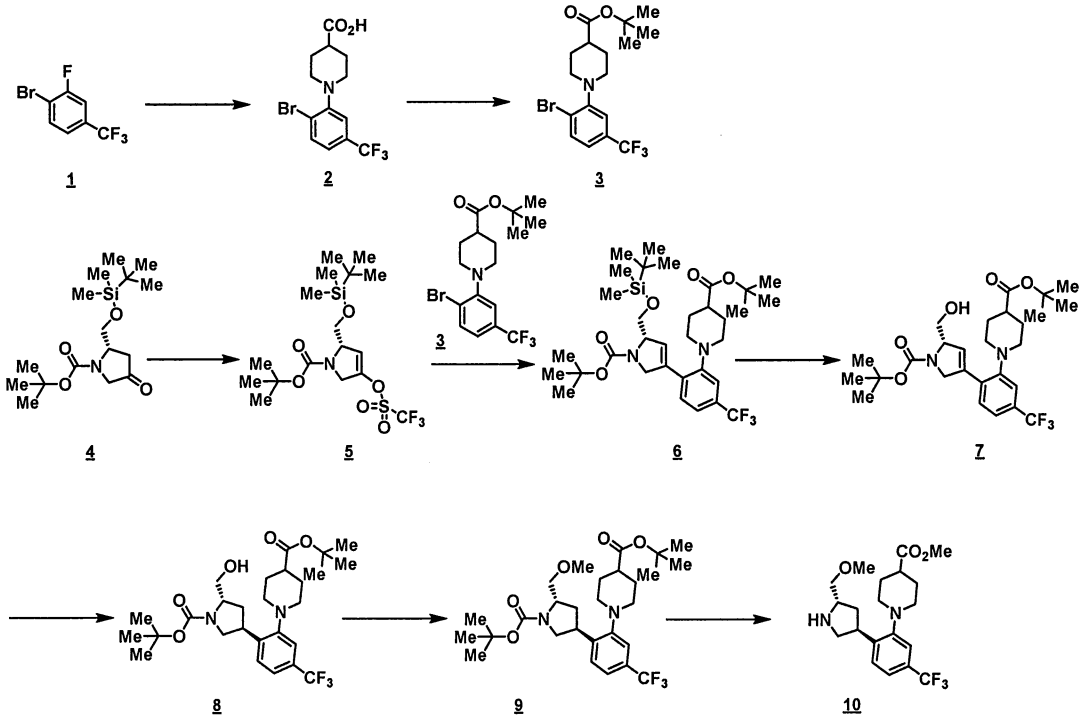
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (10,0g), hợp chất 2 (30,5g), và kali cacbonat (17,1g) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (50ml) được khuấy ở 155°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (8,70g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 380/382 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa trietylamin (4,18ml) và axit formic (0,384ml) trong N,N-dimetylformamit (20ml) được bổ sung sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (205mg), hợp chất 3 (1,90g), hợp chất 4 (3,98g), và N,N-dimetylformamit (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-50:50) để thu được hợp chất triệt quang 5 (1,14g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 461 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 5 (611mg) trong etanol (12ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 611mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất triệt quang 6 (447mg) ở dạng chất nhớt màu nâu tối. MS (APCI): m/z 371 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 121

[Công thức hóa học 140]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (20g), axit piperidin-4-carboxylic (15,9g), và kali cacbonat (34,12g) trong N-metylpyrolidon (160ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 190°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước axit clohydric được làm mát bằng đá lạnh (1mol/l, 480ml), dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để trung hòa nó, sau đó được rửa giải bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ thu được được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, magie sulfat và cacbon hoạt tính được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, sau đó được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng isopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau

đó được làm khô để thu được hợp chất 2 (14,1g) ở dạng chất rắn không màu. MS (APCI): m/z 352/354 [M+H]+

(2) Huyền phù chứa hợp chất 2 (21,3g) và di-t-butyl dicacbonat (15,8g) trong axetonitril (200ml) được bổ sung 4-dimetylaminopyridin (1,48g), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó trietylamin (8,42ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung trietylamin (4,21ml) và di-t-butyl dicacbonat (2,60g), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-96:4) để thu được hợp chất 3 (20,4g) ở dạng chất rắn không màu. MS (APCI): m/z 408/410 [M+H]+

(3) Hợp chất 4 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (J. Org. Chem. 2003, 68, 3923-3931).

(4) Dung dịch chứa dung dịch chứa kali bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (2mol/l, 18,14ml) trong tetrahydrofuran (110ml) được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa hợp chất 4 (2,49g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung từng giọt vào đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 25 phút, sau đó dung dịch chứa N-phenylbis(triflometan sulfonimit) (4,05g) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa ở 0°C, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5) để thu được hợp chất 5 (3,39g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

(5) Dung dịch chứa hợp chất 5 (1,5g) trong 1,4-dioxan (11ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (991mg), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (133mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (90mg), và kali axetat (958mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung N,N-dimetylformamit (11ml),

nước (3ml), hợp chất 3 (1,33g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (133mg), và natri cacbonat (1,03g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 6 (1,63g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

(6) Dung dịch chứa hợp chất 6 (1,63g) trong tetrahydrofuran (6ml) được bổ sung dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1mol/l, 2,80ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, sau đó được chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) để thu được hợp chất 7 (1,16g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 527 [M+H]+

(7) Dung dịch chứa hợp chất 7 (917mg) trong diclometan (34,8ml) được bổ sung chất xúc tác Crabtree (14mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 19,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) để thu được hợp chất 8 (870mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 529 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hợp chất 8 (870mg) trong tetrahydrofuran (8ml) được bổ sung metyl iodua (1,03ml) và natri hyđrua (60% trong dầu, 99mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 9 (864mg) ở dạng chất nhớt không màu.

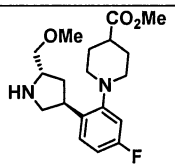
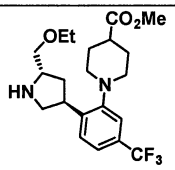
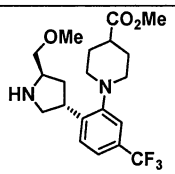
(9) Dung dịch chứa hợp chất 9 (31,4g) trong metanol (314ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 314ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 10 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn

được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 10 (23,8g) ở dạng chất nhớt màu nâu. MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 122-124

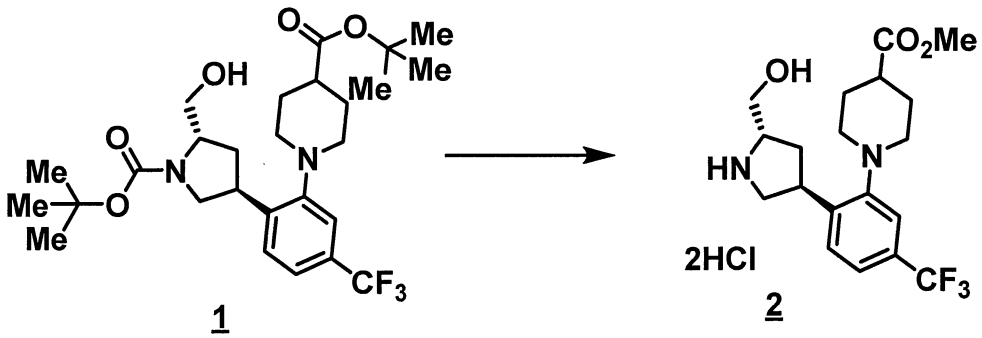
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 121 để thu được mỗi hợp chất trong bảng 41 dưới đây.

Bảng 41

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
122		(ESI) : m/z 351 [M+H]+
123		(ESI) : m/z 415 [M+H]+
124		MS (ESI) : m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 125

[Công thức hóa học 141]

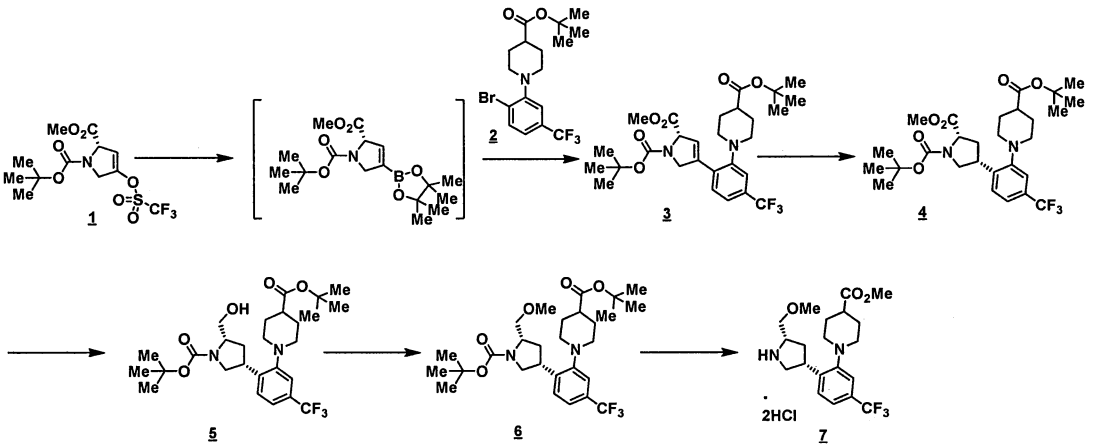


Hợp chất 1 (529mg) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 25ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 15 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được bổ sung toluen, và hỗn hợp

này được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (460mg) ở dạng bột màu nâu nhạt. MS (ESI):m/z 387 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 126

[Công thức hóa học 142]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (2,25g) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (J. Org. Chem. 2012, 77, 5286-5296), bis(pinacolato)diboron (1,83g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (245mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (166mg), và kali axetat (1,77g) trong 1,4-dioxan (60ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung hợp chất 2 (2,45g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (490mg), dung dịch nước natri cacbonat 2M (9ml), và N,N-dimetylformamit (60ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và nước muối bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 3 (1,23g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 555 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (373mg) trong metanol (7ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 75mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được

bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 150mg), và được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 4 (293mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 485 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (282mg) trong tetrahydrofuran (4ml)/metanol (1ml) được bổ sung natri borohyđrua (77mg) và lithi clorua (86mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được hợp chất 5 (254mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 529 [M+H]+

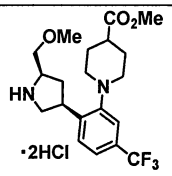
(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (248mg) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung metyl iodua (292µl) và natri hyđrua (60% trong dầu, 28mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó ở 50°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) để thu được hợp chất 6 (167mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

(5) Hỗn hợp gồm hợp chất 6 (160mg) và dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 8ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (140mg) ở dạng bột màu nâu. MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 127

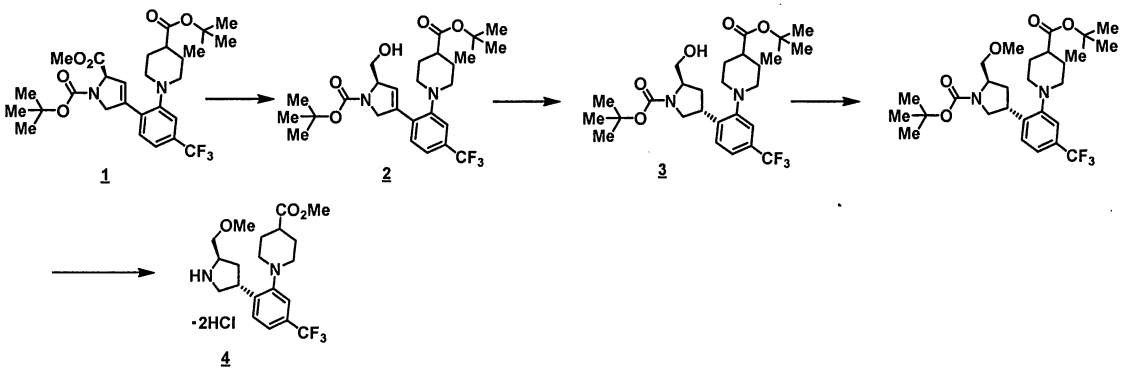
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 126 để thu được hợp chất trong bảng 42 dưới đây.

Bảng 42

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
127		(ESI) : m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 128

[Công thức hóa học 143]



(1) Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 126 để thu được hợp chất 1 (260mg).

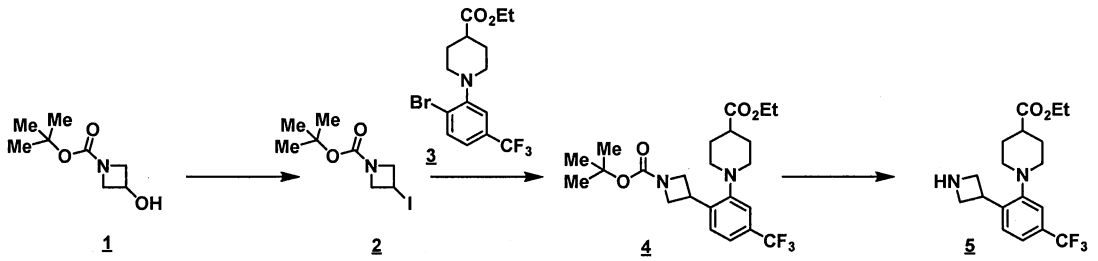
(2) Dung dịch chứa hợp chất 1 (260mg) trong tetrahydrofuran (4ml)/metanol (1ml) được bổ sung natri borohyđrua (71mg) và lithi clorua (79mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được hợp chất 2 (270mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 527 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 2 (240mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung chất xúc tác Crabtree (7,3mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được hợp chất 3 (218mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 529 [M+H]+

(4) Hợp chất 3 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 126 để thu được hợp chất 4. MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 129

[Công thức hóa học 144]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (2,0g) trong toluen (115ml) được bổ sung imidazol (2,36g), triphenylphosphin (6,06g), và iot (4,4g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, sau đó iot được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-75:25) để thu được hợp chất 2 (3,23g) ở dạng chất lỏng không màu.

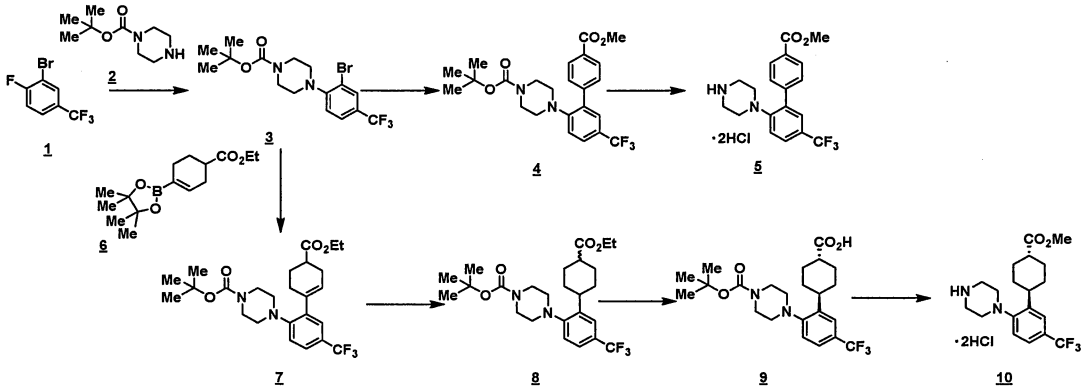
(2) trong môi trường nitơ, huyền phù chứa kẽm (292mg) trong N,N-dimetylaxetamit (0,9ml) được bổ sung 1,2-dibrometan (0,04ml), hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 10 phút, sau đó trimetylsilyl clorua (0,09ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 2 (1,04g) trong N,N-dimetylaxetamit (1,8ml), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được bổ sung từng giọt huyền phù chứa hợp chất 3 (1g), đồng iodua (50mg), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (107mg) trong N,N-dimetylformaxetamit (3,6ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 85°C trong 15 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc ở nhiệt độ trong phòng, dịch lọc được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa thành nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat, và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

(hexan:etyl axetat=100:0-50:50) để thu được hợp chất 4 (543mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 457 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (110mg) trong diclometan (2,4ml) được bổ sung 2,6-dimetylpyridin (0,11ml), hỗn hợp này được làm mát đến 0°C, trimetylsilyl triflat (0,13ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan, và sau đó được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat loãng và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô của hợp chất 5 (96,9mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 357 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 130

[Công thức hóa học 145]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (5,52g), kali cacbonat (6,28g), và hợp chất 2 (4,65g) trong N-metylpyrolidon (70ml) được khuấy ở 190°C trong 3 giờ, sau đó di-t-butyl dicacbonat (4,96g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được bổ sung hexan, được khuấy, phần kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-90:10) để thu được hợp chất 3 (3,80g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 409/411 [M+H]+

(2) Huyền phù chứa hợp chất 3 (1,23g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (122mg), dung dịch nước natri

cacbonat (2mol/l, 4,5ml), và axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (649mg) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-80:20) để thu được hợp chất 4 (1,19g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 465 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (1,16g) trong 1,4-dioxan (20ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 6,25ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (1,09g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 365 [M+H]+

(4) Huyền phù chứa hợp chất 3 (1,5g), hợp chất 6 (732mg) thu được bằng phương pháp được mô tả trong WO2013/187496, và dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 3,56ml) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (122mg) trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc. Lớp hữu cơ của dịch lọc được tách, được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất triệt quang 7 (1,15g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 483 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 7 (1,0g) trong etanol (20ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 200mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 8 (943 mg, cis:trans=2,1:1) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 485 [M+H]+

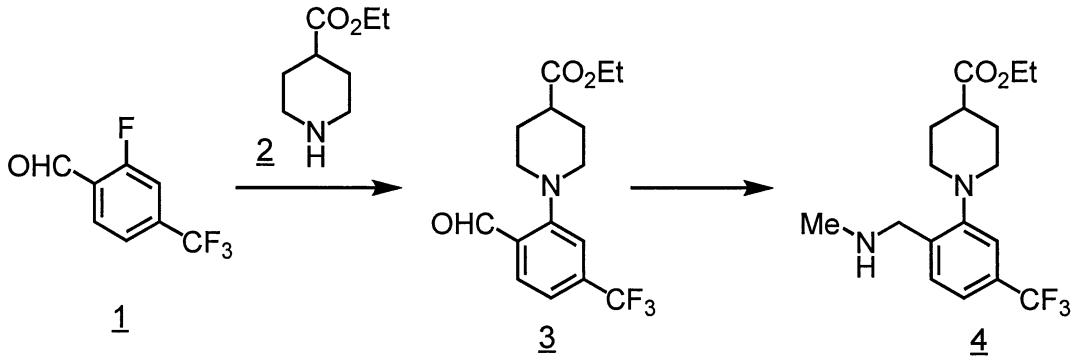
(6) Dung dịch chứa hợp chất 8 (943mg) trong t-butanol (19ml) được bổ sung kali t-butoxy (240mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (25µl), được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 10 phút, sau đó nước

(25µl) được bổ sung vào đó, được khuấy trong 5 giờ, thêm nước (25µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm cho đến khi thể tích chỉ còn một nửa, sau đó etyl axetat và dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất trans, hợp chất 9 (747mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 457 [M+H]+

(7) Dung dịch chứa hợp chất 9 (747mg) trong metanol (11ml) được làm mát bằng đá lạnh, thionyl clorua (597mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được nghiền thành bột bằng diisopropylete, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất trans, hợp chất 10 (702mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 371 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 131

[Công thức hóa học 146]



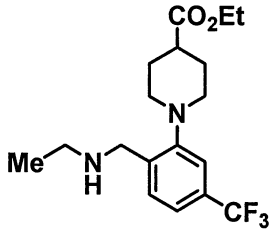
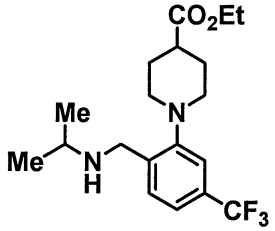
(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,0g) trong N-metylpyrolidon (30ml) được bổ sung hợp chất 2 (2,64ml) và kali cacbonat (3,22g), và hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 3 (4,94g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 330 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (600mg) và dung dịch chứa metylamin trong etanol (33 % trọng lượng, 257mg) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit axetic (156µl) và natri triaxetoxyborohyđrua (579mg), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat, được khuấy, sau đó được chiết bằng diclometan, lớp hữu cơ được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 4 (435mg) ở dạng chất nhớt màu hồng nhạt. MS (ESI): m/z 345 [M+H]+

Các ví dụ tham khảo 132-133

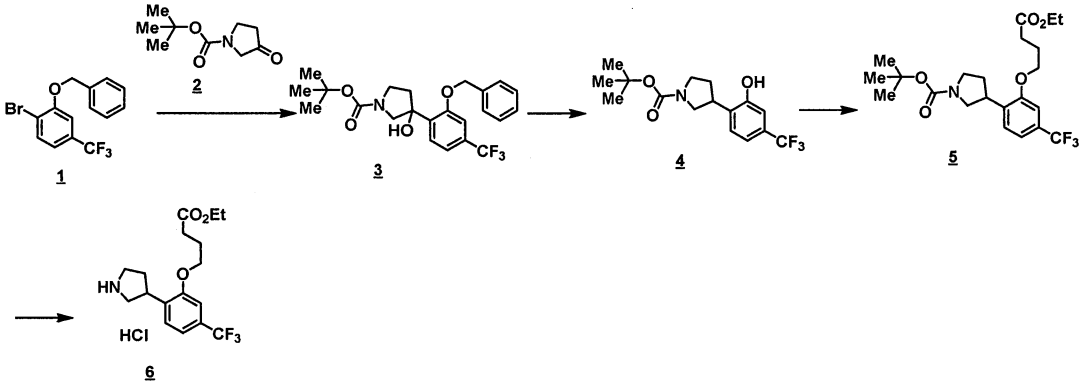
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 131 nêu trên để thu được mỗi hợp chất trong bảng 43 dưới đây.

Bảng 43

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
132		(ESI) : m/z 359 [M+H]+
133		(ESI) : m/z 373 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 134

[Công thức hóa học 147]



(1) dung dịch chứa hợp chất 1 (500mg), mà là chất trung gian (hợp chất 2) của ví dụ tham khảo 81 nêu trên, trong tetrahydrofuran (10ml) được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (1,6mol/l, 1,04ml) được bổ sung từng giọt vào đó trong môi trường nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 5 phút, sau đó hợp chất 2 (308mg) được bổ sung vào đó, được khuấy trong 40 phút, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-65:35) để thu được hợp chất triệt quang 3 (288mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 438 [M+H]+

(2) dung dịch chứa hợp chất 3 (100mg) trong diclometan (2ml) được làm mát đến -30°C, trietylsilan (197µl) và axit trifloaxetic (289µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, sau đó được chiết bằng diclometan, lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn (73mg) được bổ sung di-t-butyl dicacbonat (59mg), trietylamin (63µl), và tetrahydrofuran (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-82:18). Dung dịch chứa chất thô thu được (35mg) trong metanol (2,4ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 17,5mg), và hỗn hợp này được khuấy

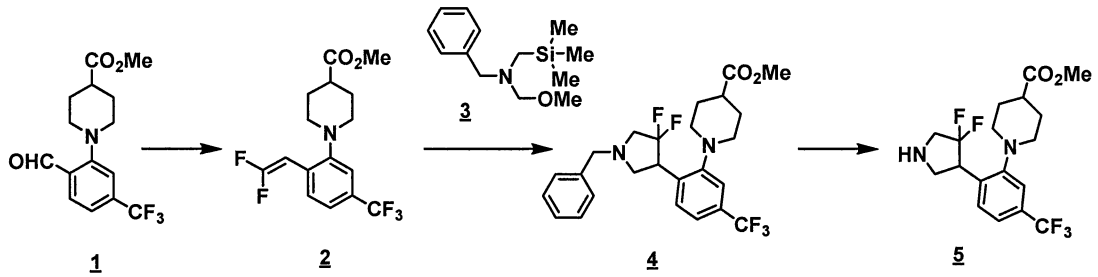
trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột bằng hexan, được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 4 (21mg) ở dạng bột không màu.

(3) Huyền phù chứa hợp chất 4 (21mg) và kali cacbonat (17,5mg) trong N,N-dimetylformamit (0,80ml) được bổ sung etyl 4-brombutyrat (10,9µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat và nước muối ở nhiệt độ trong phòng, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 5 (28mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 446 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (25mg) trong 1,4-dioxan (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 140µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 840µl), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất triệt quang 6 (21mg) ở dạng chất nhớt màu tím. MS (ESI): m/z 346 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 135

[Công thức hóa học 148]



1 2 3 4 5

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (315mg), mà là chất trung gian (hợp chất 2) của ví dụ tham khảo 101, trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung dibromdiflometan (365mg) và tris(dimetylamino)phosphin (727µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ, sau đó kẽm (262mg) được bổ sung vào đó, và được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat.

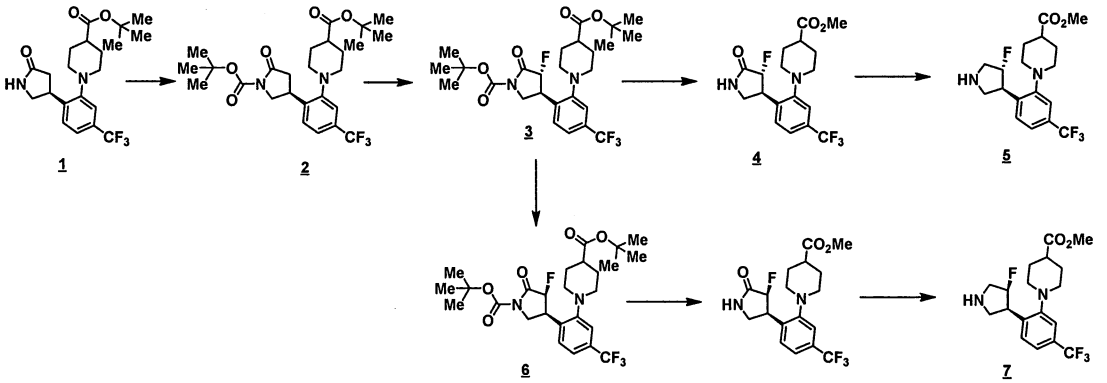
Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-85:15) để thu được hợp chất 2 (159mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 350 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (105mg) và hợp chất 3 (214mg) trong diclometan (2ml) được bổ sung axit trifloaxetic (4,5µl), hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ, sau đó hợp chất 3 (214mg) và axit trifloaxetic (4,5µl) được bổ sung vào đó, và được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit trifloaxetic (9,0µl), được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-88:12) để thu được hợp chất triệt quang 4 (86mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 483 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (266mg) trong metanol (4ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 80mg) và axit axetic (5ml), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-93:7) để thu được hợp chất triệt quang 5 (184mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 393 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 136

[Công thức hóa học 149]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,24g), mà là chất trung gian (hợp chất 3) của ví dụ tham khảo 116, di-t-butyl dicacbonat (2,06g), và 4-dimetylaminopyridin (0,01g) trong axetonitril (32,4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 2 (3,78g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 530 $[M+NH_4]+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (3,34g) trong tetrahydrofuran (25ml) được làm mát đến -78°C, sau đó dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (1,09mol/l, 6,28ml) được bổ sung từng giọt vào đó trong môi trường nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ, sau đó dung dịch chứa N-flobenzensulfonimit (4,11g) trong tetrahydrofuran (8ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung etyl axetat, hỗn hợp này được khuấy, sau đó chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 3 (2,08g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 548 [M+NH4]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1,0g) trong metanol (10ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C

trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó clorofom và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (711g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 389 [M+H]+

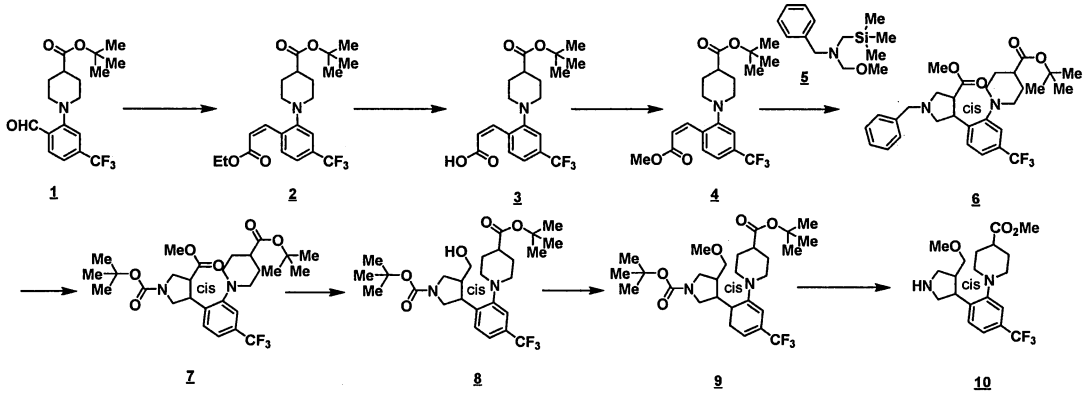
(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (350mg) trong diclometan (7ml) được bổ sung trimetyloxoni tetrafloborat (1,11g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri xyanoborohyđrua (630mg), mà được làm mát đến 0°C, và axit axetic (717µl) trong metanol (7ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-94:6) để thu được hợp chất 5 (244mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 375 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 3 (710mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (1,09mol/l, 1,29ml) trong môi trường nitơ ở -78°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ, sau đó dung dịch chứa 2,6-di-t-butylphenol (331mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-85:15) để thu được hợp chất 6 (308mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 548 [M+NH4]+

(6) Hợp chất 6 được xử lý theo cách tương tự như bước nêu trên (3) và (4) để thu được hợp chất 7 ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 375 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 137

[Công thức hóa học 150]



(1) Dung dịch chứa diphenylphosphono axit axetic etyl este (3,05g) trong tetrahydrofuran (143ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 381mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa hợp chất 1 (3,40g), mà là chất trung gian (hợp chất 2) của ví dụ tham khảo 99, trong tetrahydrofuran (48ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=98:2-90:10) để thu được hợp chất 2 (3,65g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 428 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (3,64g) trong etanol (30ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 4,69ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 4,69ml) được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền thành bột với dung môi trộn lẫn chứa diisopropylete và hexan (tỉ lệ hỗn hợp=1:2), được gom lại bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,84g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 400 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (300mg) và kali cacbonat (207mg) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung metyl iodua (70µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=99:1-91:9) để thu được hợp chất 4 (294mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 414 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (288mg) và hợp chất 5 (499mg) trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (5,4µl) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó hợp chất 5 (499mg) và axit trifloaxetic (10,8µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) để thu được các hợp chất cis (các chất triệt quang), hợp chất 6 (335 mg, 61%) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 547 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 6 (330mg) và di-t-butyl dicacbonat (137mg) trong metanol (5ml)/tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 99mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được hợp chất 7 (315mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 557 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 7 (240mg) trong metanol (1ml)/tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung lithi borohyđrua (37mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh

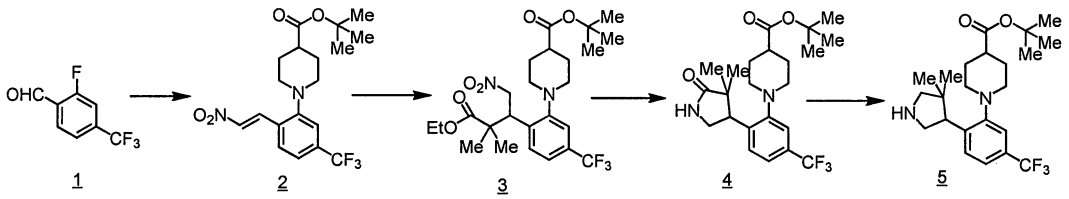
chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) để thu được hợp chất 8 (187mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 529 [M+H]+

(7) Dung dịch chứa hợp chất 8 (210mg) và metyl iodua (212µl) trong N,N-dimetylformamit (4ml) được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 19mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 9 (200mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 543 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hợp chất 9 (195mg) trong metanol (1ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 2,7ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó ở nhiệt độ trong phòng, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất cis (các chất triệt quang), hợp chất 10 (133mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 138

[Công thức hóa học 151]



(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 112 để thu được hợp chất 2.

(2) trong môi trường nitơ, tetrahydrofuran (1,1ml) được bổ sung dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (1,6mol/l, 1,4ml) ở -78°C, sau đó diisopropylamin (0,32ml) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt etyl isobutyrat (0,28ml) ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30

phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 2 (750mg) trong tetrahydrofuran (2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C đến -40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=100:0-75:25) để thu được hợp chất 3 (816mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 517 [M+H]+

(3) Huyền phù chứa hợp chất 3 (1,23g), amoni format (1,31g), và paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 410mg) trong metanol (24ml) được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được bổ sung etyl axetat, chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-0:100) để thu được hợp chất 4 (428mg) ở dạng bột không màu (các chất triệt quang). MS (ESI): m/z 441 [M+H]+

(4) dung dịch chứa hợp chất 4 (220mg) và trimetyloxonitetrafloborat (148mg) trong diclometan (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt vào dung dịch, mà được làm mát đến 0°C, chứa natri xyanoborohyđrua (314mg) và axit axetic (0,29ml) trong metanol (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 5 (85mg) ở dạng nguyên liệt nhớt triệt quang không màu. MS (ESI): m/z 427 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 139

[Công thức hóa học 152]

1 3 4 5

(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (5,13g) và hợp chất 2 (1,3ml) trong metanol (45ml) được bổ sung từng giọt axit sulfuric đậm đặc (350µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa để kiềm hóa nó ở nhiệt độ trong phòng, clorofom được bổ sung vào đó, và được khuấy. Lớp hữu cơ được tách, sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=97:3-85:15) để thu được hợp chất 3 (6,2g) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

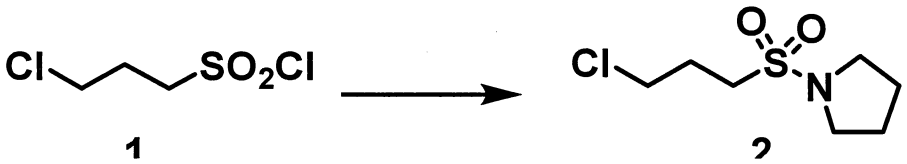
(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (6,2g) trong metanol (60ml) được bổ sung natri borohyđrua (4,4g) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước thu được được bổ sung clorofom, hỗn hợp này được khuấy, và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-94:6) để thu được hợp chất 4 (3,65g) ở dạng chất lỏng không màu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,18 (s, 6H), 1,55-1,68 (m, 4H), 2,28 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,64 (td, J = 5,7, 5,7 Hz, 2H)

(3) Dung dịch chứa dimetylsulfoxit (4,81ml) trong diclometan (40ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa oxalyl clorua (2,91ml) trong diclometan (60ml) ở -78°C, hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất 4 (3,64g) và pyridin (4,97ml) trong diclometan (30ml) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ tương tự, và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa trietylamin (21,5ml) trong diclometan (15ml) ở nhiệt độ tương tự, và sau đó được

khuấy trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 240ml), được khuấy, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được làm bay hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) để thu được hợp chất 5 (3,29g) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1,16 (s, 6H), 1,82 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 9,78 (t, J = 1,8 Hz, 1H)

Ví dụ tham khảo 140

[Công thức hóa học 153]

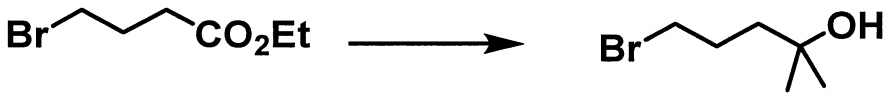


1 2

Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,54g) trong tetrahydrofuran (50ml) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa pyrolidin (2,13g) và trietylamin (1,9ml) trong tetrahydrofuran (20ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh trong môi trường nitơ, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-70:30) để thu được hợp chất 2 (3,99g). MS (APCI): m/z 212/214 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 141

[Công thức hóa học 154]



1 2

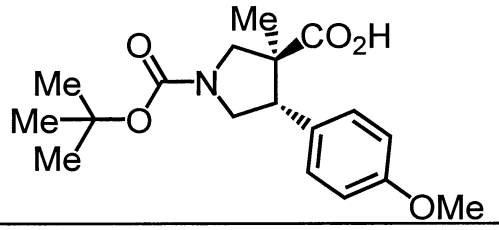
Dung dịch chứa hợp chất 1 (1ml) trong dietylete (60ml) được bổ sung từng giọt metylmagie bromua (0,99mol/l, 15,6ml) trong môi trường nitơ ở -15°C, sau đó hỗn hợp này được được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt dung dịch nước amoni clorua bão hòa và dung dịch nước axit clohydric (1mol/l, 10ml), được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được làm

bay hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được tinh chế một phần bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-75:25) và hợp chất thu được 2 (853mg) được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ tham khảo 142

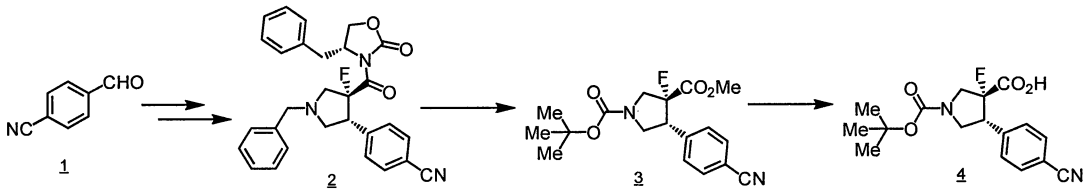
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 44 dưới đây.

Bảng 44

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
142		(ESI): m/z 334 [M-H]-

Ví dụ tham khảo 143

[Công thức hóa học 155]



(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 2 (1240mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 484 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (620mg) trong diclometan (6,2ml) được bổ sung 1-cloetyl cloformat (550mg), hỗn hợp này được khuấy trong hồi lưu nhiệt trong 2 giờ, sau đó diisopropyletylamin (998µl) được bổ sung vào đó, và được khuấy trong hồi lưu nhiệt trong thêm 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để mát đến nhiệt độ phòng, sau đó được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được bổ sung metanol (6,2ml), và được khuấy trong hồi lưu nhiệt trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó di-t-butyl dicacbonat (336mg) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung di-t-butyl dicacbonat (672mg) và diisopropyletylamin (998µl), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng

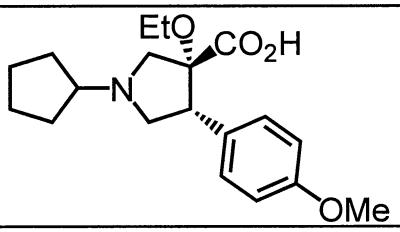
etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-70:30) để thu được hợp chất 3 (374mg) ở dạng chất nhớt màu cam. MS (APCI): m/z 249 [M-Boc+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (365mg) trong metanol (3,7ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0mol/l, 1,3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước axit clohydric (1,0mol/l, 1,3ml) được bổ sung vào đó, sau đó etyl axetat và nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (331mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 333 [M-H]-

Ví dụ tham khảo 144

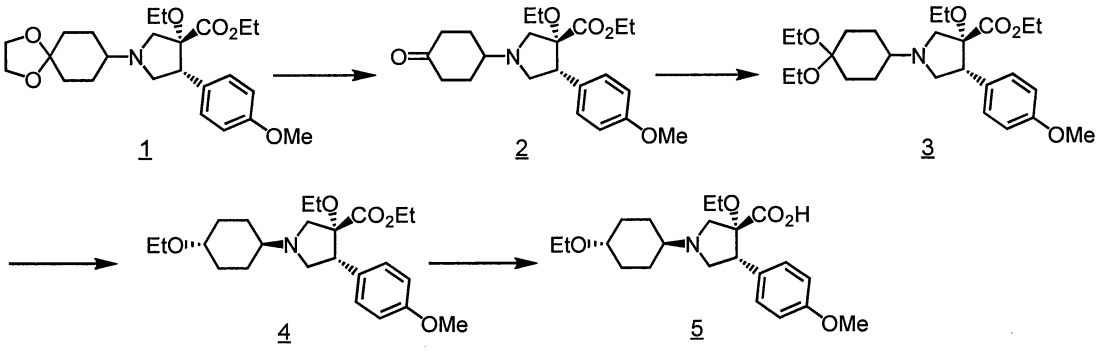
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 33 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 45 dưới đây.

Bảng 45

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
144		(APCI): m/z 334 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 145

[Công thức hóa học 156]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,19g), mà thu được bằng cách xử lý hợp chất ban đầu tương ứng theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 33 nêu trên, trong tetrahydrofuran

(11,9ml) được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1,0mol/l, 11,9ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và 15 phút và sau đó ở 40°C trong 3 giờ và 45 phút. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0mol/l) để khiến nó trở nên kiềm (pH 8), và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=99:1-95:5) để thu được hợp chất 2 (757mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (ESI): m/z 390 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (376mg) trong etanol (3,76ml) được bổ sung trietyl orthoformat (715mg) và lithi boroflorua (109mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và sau đó ở 80°C trong 43 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=90:10-80:20) để thu được hợp chất 3 (430mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 464 [M+H]+

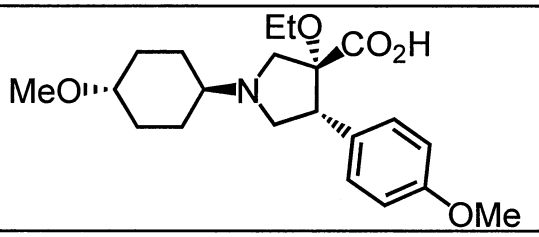
(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (425mg) trong diclometan (4,3ml) được bổ sung dung dịch chứa phức boran-tetrahydrofuran trong tetrahydrofuran (1mol/l, 1,0ml) ở -63°C, sau đó trimetylsilyl triflometansulfonat (414µl) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etanol (1ml), sau đó được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, được khuấy, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (8,5ml), paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 98mg) được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được khuấy, sau đó được lọc thông qua Xelit, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) để thu được hợp chất 4 (159mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (ESI): m/z 420 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (425mg) trong etanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2,0mol/l, 906µl), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (1,0mol/l) để trung hòa nó, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (246mg) ở dạng chất rắn không màu chứa natri clorua. MS (ESI): m/z 392 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 146

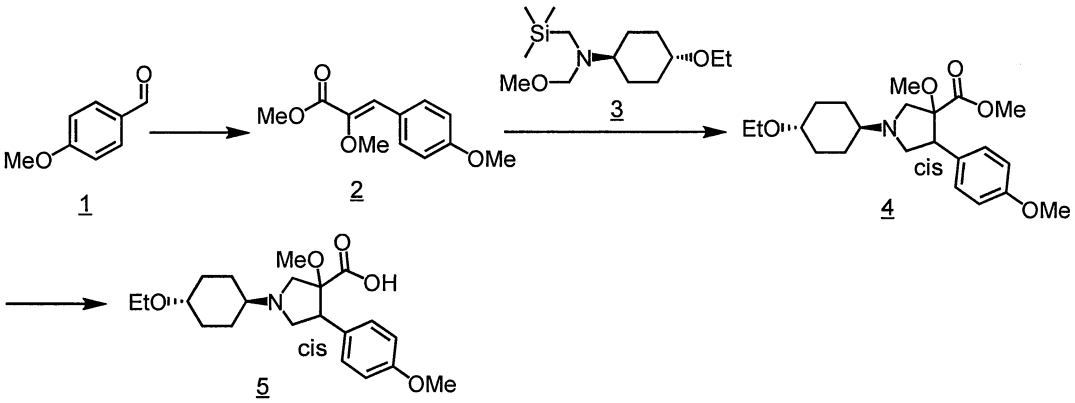
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 145 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 46 dưới đây.

Bảng 46

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
146		(ESI): m/z 378 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 147

[Công thức hóa học 157]



(1) Hợp chất 1 được xử lý theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (Tetrahedron 1994, 50, 7543-7556) để thu được hợp chất 2 (47,6g) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 223 [M+H]+

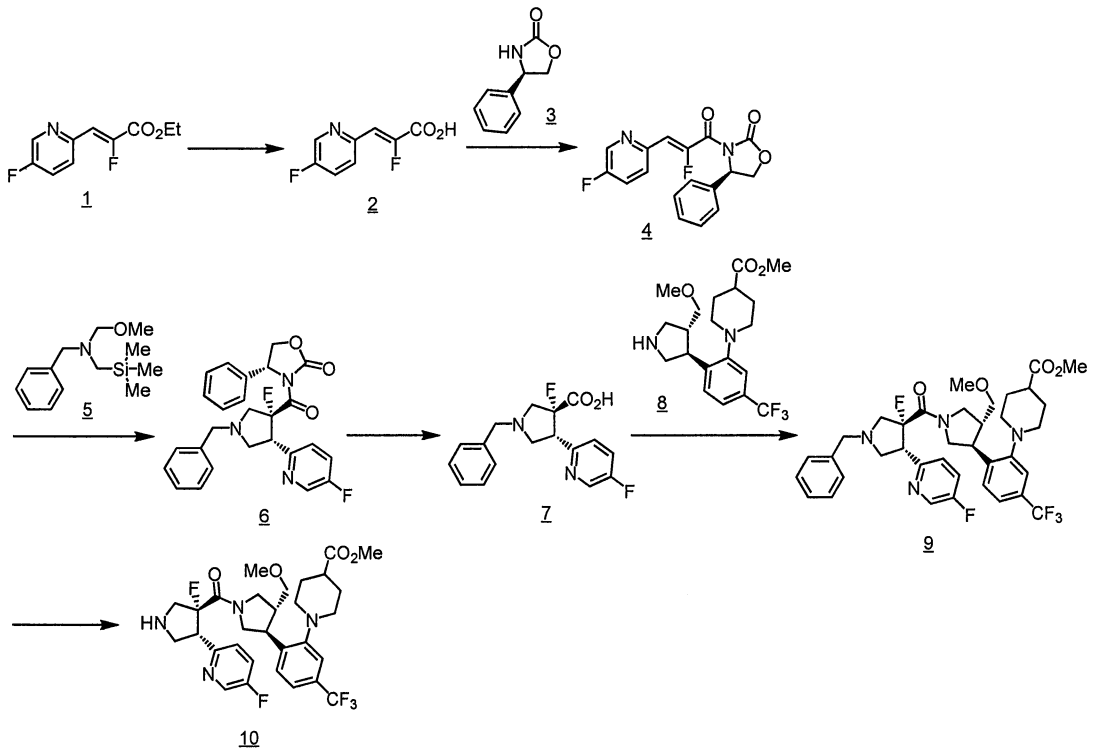
(2) dung dịch chứa hợp chất 3 (984mg), mà được điều chế theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (J. Med. Chem. 1996, 39, 314-322, WO2007/006760, J. Med. Chem. 2013, 56, 10003-10015, WO2004/089307), trong

diclometan (6ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch, mà được gia nhiệt đến 45°C, của hợp chất 2 (400mg) và axit trifloaxetic (42µl) trong diclometan (6ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 3 giờ. Dung dịch nước chứa axit xitric được làm mát bằng đá lạnh (axit xitric: 10g + nước: 100ml) được rót vào dung dịch phản ứng, mà được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=50:50-0:100) để thu được các chất triệt quang (cis) của hợp chất 4 ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt (522mg). MS (APCI): m/z 392 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (520mg) trong etanol (10ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2mol/l, 1328µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 20 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước axit clohydric (2mol/l, 1328µl), được khuấy, và được cô dưới áp suất giảm để thu được các chất triệt quang (cis) của hợp chất 5 ở dạng bột không màu (656mg) chứa natri clorua. MS (APCI): m/z 378 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 148

[Công thức hóa học 158]



(1) Hợp chất 1 (565mg), mà được điều chế theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (Chemistry Letters 2008, 37, 809-810), được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 2 (341mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 186 [M+H]+

(2) Hợp chất 2 (320mg) và hợp chất 3 (310mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 4 (529mg) ở dạng bột màu xám. MS (APCI): m/z 331 [M+H]+

(3) Hợp chất 4 (520mg) và hợp chất 5 (1121mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất 6 (439mg) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 464 [M+H]+

(4) Hợp chất 6 (435mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 49 để thu được hợp chất 7 ở dạng bột không màu (307mg) chứa lithi clorua. MS (APCI): m/z 319 [M+H]+

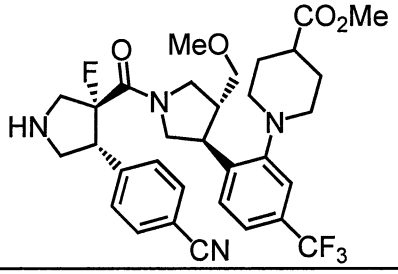
(5) Hợp chất 7 (75mg) và hợp chất 8 (80mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 49 để thu được hợp chất 9 (116mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 701 [M+H]+

(6) Hợp chất 9 (113mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 49 để thu được hợp chất 10 (85mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 611 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 149

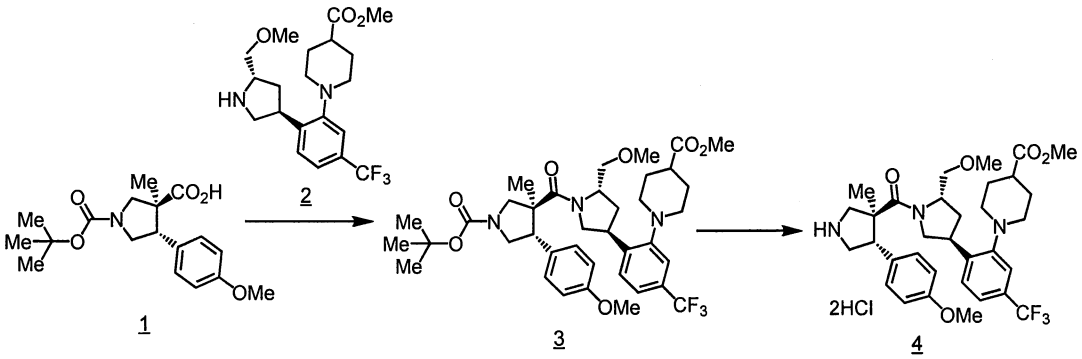
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 45 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 47 dưới đây.

Bảng 47

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
149		(APCI): m/z 617 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 150

[Công thức hóa học 159]

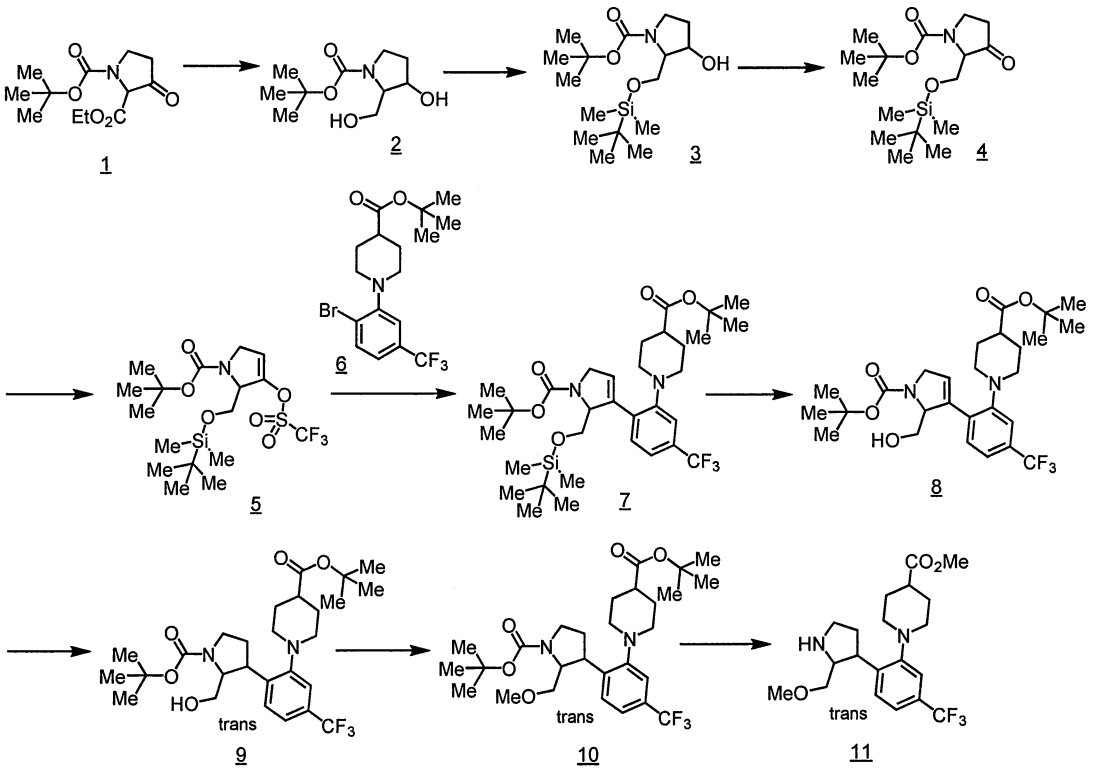


(1) Hợp chất 1 (108mg) và hợp chất 2 (142mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 45 nêu trên để thu được hợp chất 3 (129mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 718 [M+H]+

(2) Hỗn hợp gồm hợp chất 3 (129mg) và dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 449µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (117mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (ESI): m/z 618 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 151

[Công thức hóa học 160]



(1) Dung dịch trộn lẫn chứa hợp chất 1 (14,34g), mà được điều chế theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (Tetrahedron 2012, 68, 9578-9582), trong tetrahydrofuran (80ml)/metanol (20ml) được bổ sung từng chút một lithi borohyđrua trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat, được khuấy, sau đó natri clorua được bổ sung vào đó, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=40:60-0:100). Dung dịch chứa chất thô thu được (10,69g) trong diclometan (166ml) được bổ sung trietylamin (20,55ml) và t-butyldimetylsilyl clorua (8,16g) theo thứ tự này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-60:40) để thu được hợp chất 3 (13,24g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 232 [M-Boc+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (13,24g) trong diclometan (201ml) được làm mát bằng đá lạnh, sau đó axit tricloisoxyanuric (9,23g) và 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl (624mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric (0,5mol/l), được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=97:3-85:15) để thu được hợp chất 4 ở dạng chất triệt quang lỏng không màu (13,22g). MS (APCI): m/z 330 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (1,0mol/l, 10ml) trong tetrahydrofuran (30ml) được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa hợp chất 4 (3,0g) trong tetrahydrofuran (6ml) được bổ sung từng giọt vào đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ, sau đó dung dịch chứa N-phenylbis(triflometansulfonimit) (4,89g) trong tetrahydrofuran (12ml) được bổ sung

từng giọt vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat 100:0-95/5) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat 98:2-90/10) để thu được hợp chất 5 (3,57g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 462 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (3,57g) trong 1,4-dioxan (36ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (2,36g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (318mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (216mg), và kali axetat (2,28g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, hợp chất 6 (3,16g) và dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 11,6ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 7 (2,55g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 641 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa hợp chất 7 (2,54g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1mol/l, 4,36ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được hợp chất 8 (2,01g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 527 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hợp chất 8 (1,0g) trong diclometan (35ml) được bổ sung chất xúc tác Crabtree (31mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-65:35) để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 9 (518mg) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 529 [M+H]+

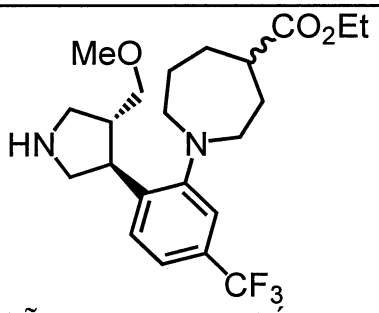
(7) Dung dịch chứa hợp chất 9 (511mg) trong tetrahydrofuran (5,1ml) được bổ sung metyl iodua (604µl) và natri hyđrua (60% trong dầu, 46mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 10 (433mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 543 [M+H]+

(8) Hợp chất 10 (427mg) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 8,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được rửa giải bằng clorofom, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 11 (329mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 401 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 152

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 48 dưới đây.

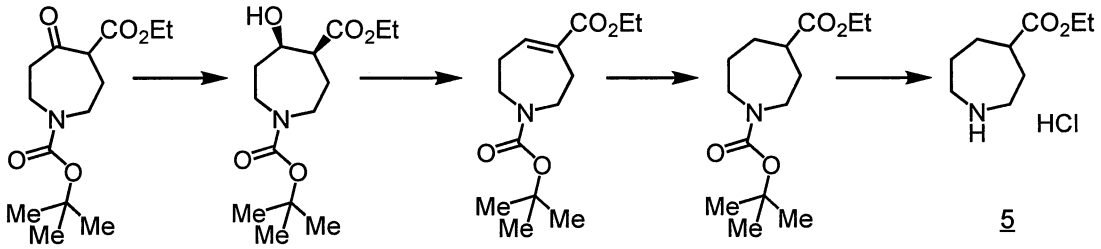
Bảng 48

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
152	 hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể	(APCI): m/z 429 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 153

Chất trung gian của ví dụ tham khảo 152 được điều chế theo phương pháp sau đây.

[Công thức hóa học 161]



1 2 3 4 5

(1) dung dịch chứa hợp chất 1 (15g) trong etanol (150ml) được làm mát bằng đá lạnh, natri borohyđrua (2,0g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước axit clohydric (1,0mol/l) được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được chiết bằng clorofom, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-50:50) để thu được các hợp chất cis (các chất triệt quang), hợp chất 2 (6,44g) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 288 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (6,43g) trong tetrahydrofuran (130ml) được bổ sung diisopropyletylamin, sau đó được bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (3,84g) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, sau đó được chiết bằng etyl axetat, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong tetrahydrofuran (130ml) được bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen (5,0ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 3 (5,59g) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 287 [M+NH4]+

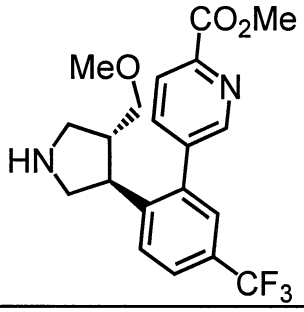
(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (5,58g) trong etanol (112ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 560mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất triệt quang 4 (5,37g) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 272 [M+H]+

(4) Dung dịch chứa hợp chất 4 (5,36g) trong 1,4-dioxan (15ml) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong 1,4-dioxan (4mol/l, 15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được nghiền thành bột bằng dietylete, được gom lại bằng cách lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 172 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 154

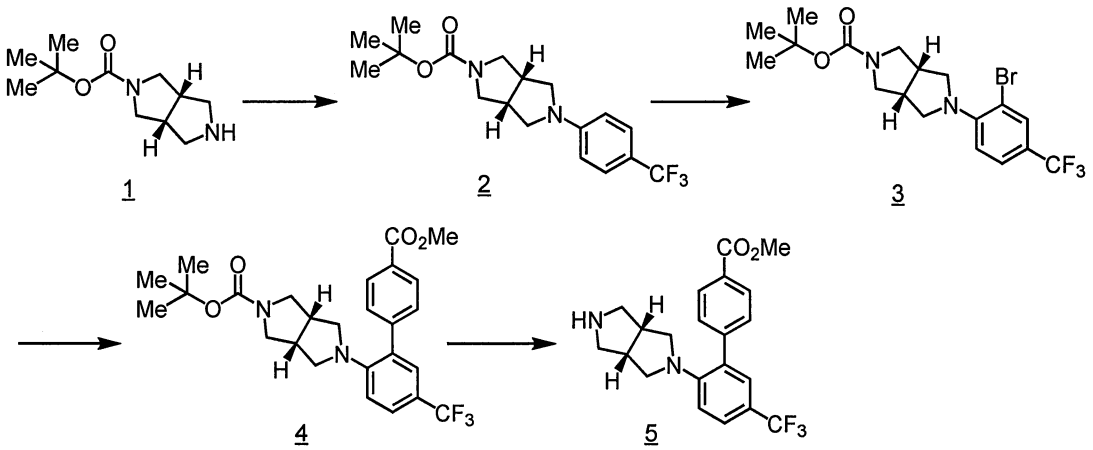
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất trong bảng 49 dưới đây.

Bảng 49

Ví dụ tham khảo	Hợp chất	MS
154		(APCI): m/z 395 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 155

[Công thức hóa học 162]



(1) Huyền phù chứa 4-iodobenzotriflorua (1015mg), paladi(II) dibenzylidenaxeton (67mg), (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (92mg), và t-butoxy natri (565mg) trong toluen (20ml) được bổ sung hợp chất 1 (1000mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 6 giờ. Sau khi được làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 2 (644mg) dưới dạng chất lỏng màu cam. MS (APCI): m/z 357 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (376mg) trong clorofom (5ml) được bổ sung N-bromsuxinimit (320mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan.

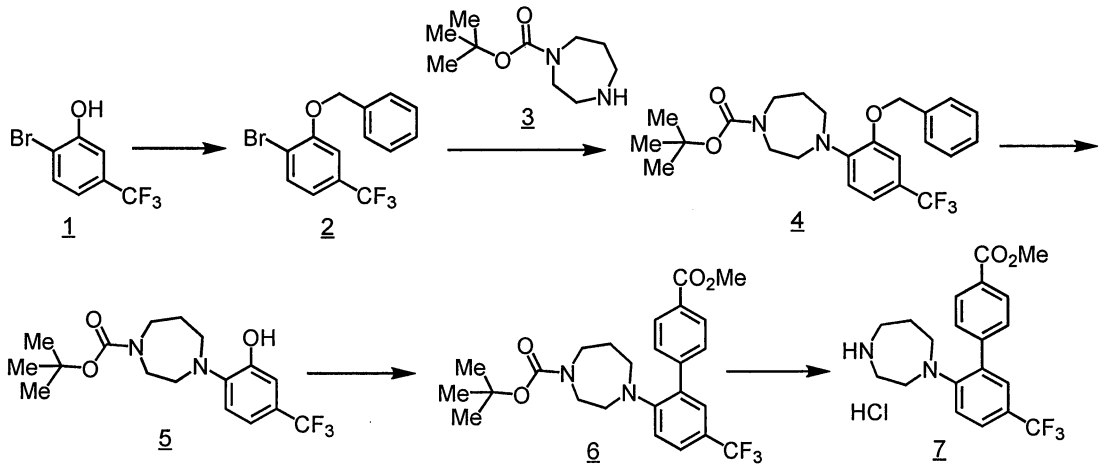
Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-75:25) để thu được hợp chất 3 (663mg) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 435/437 [M+H]+

(3) Hợp chất 3 (660mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất 4 (602mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 491 [M+H]+

(4) Hợp chất 4 (590mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất 5 (500mg) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 391 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 156

[Công thức hóa học 163]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (5,0g), benzyl bromua (2,96ml), và kali cacbonat (4,3g) trong N,N-dimetylformamit (20,7ml) được khuấy ở 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2) để thu được hợp chất 2 (6,34g) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 329/331 [M-H]-

(2) dung dịch chứa hợp chất 2 (1000mg), hợp chất 3 (714µl), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (138mg), (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-

binaphtyl (188mg), và t-butoxy natri (581mg) trong toluen (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100˚C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc bằng cách Xelit, dịch lọc thu được được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 4 (1070mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (ESI): m/z 451 [M+H]+

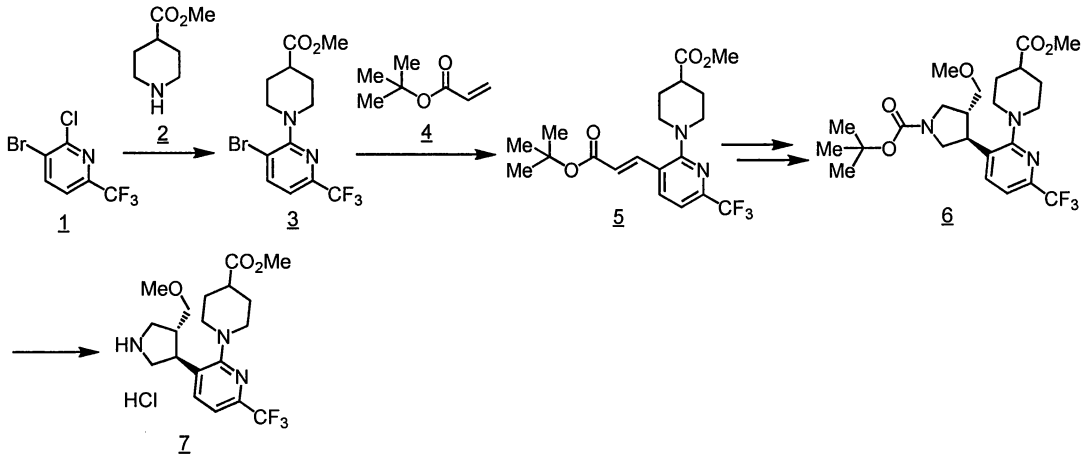
(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (1070mg) trong etanol (7,9ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 214mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) trong 6,5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được hợp chất 5 (798mg) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 361 [M+H]+

(4) dung dịch chứa hợp chất 5 (400mg) và pyridin (449µl) trong diclometan (5,5ml) được làm mát bằng đá lạnh, triflometansulfonic anhydrit (280µl) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30). Dung dịch chứa hợp chất thu được (537mg) trong 1,4-dioxan (3,6ml)/nước (364µl) được bổ sung axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (294mg), natri cacbonat (347mg), và sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (45mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 100˚C trong 19,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 6 (410mg) ở dạng chất lỏng không màu. MS (ESI): m/z 479 [M+H]+

(5) Hỗn hợp gồm hợp chất 6 (101mg) và dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 1,01ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (88mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 379 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 157

[Công thức hóa học 164]



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (2,0g), hợp chất 2 (1,8ml), và kali cacbonat (2,1g) trong axetonitril (26ml) được khuấy ở 60°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 3 (2,9g) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 381/383 [M+H]+

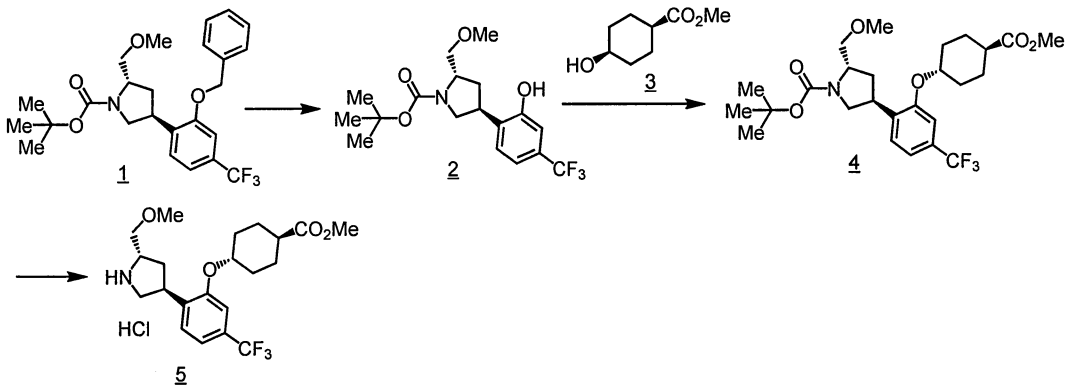
(2) Hợp chất 3 (2,9g) và hợp chất 4 (3,3ml) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 105 nêu trên để thu được hợp chất 5 (2,8g) ở dạng chất nhớt màu vàng. MS (ESI): m/z 429 [M+H]+

(3) Hợp chất 5 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 101 nêu trên để thu được hợp chất 6 (48mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 502 [M+H]+

(4) Hỗn hợp gồm hợp chất 6 (48mg) và dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 479µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (45mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 402 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 158

[Công thức hóa học 165]



(1) Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 121 để thu được hợp chất 1 (1108mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 466 [M+H]+

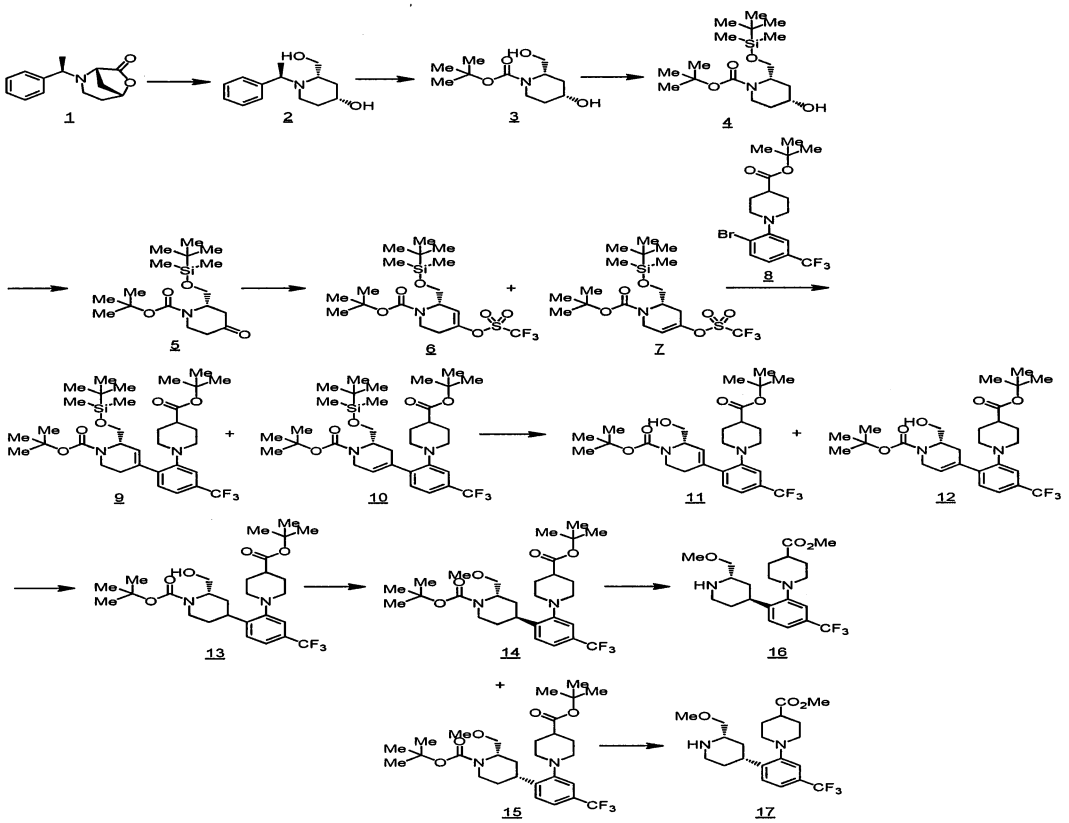
(2) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1070mg) trong etanol (7,9ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 222mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) trong 3 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được hợp chất 2 (496mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 374 [M-H]-

(3) Dung dịch chứa hợp chất 2 (200mg), hợp chất 3 (126mg), diisopropyl azodicarboxylat (309µl), và triphenylphosphin (419mg) trong tetrahydrofuran (2,7ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và dung dịch nước amoni clorua bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 4 (183mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (ESI): m/z 516 [M+H]+

(4) Hỗn hợp gồm hợp chất 4 (180mg) và dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 873µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (157mg) ở dạng bột không màu. MS (ESI): m/z 416 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 159

[Công thức hóa học 166]



(1) Huyền phù chứa lithi borohyđrua (622mg) trong tetrahydrofuran (25ml) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất 1 (2,0g), mà được điều chế theo cách tương tự như phương pháp được mô tả trong tài liệu (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1996, 6, 963-966), trong tetrahydrofuran (15ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó metanol (5ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (2,09g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 236 [M+H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (2,09g) và di-t-butyl dicacbonat (2,03g) trong metanol (42ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 625mg) trong khi khuấy, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được hợp chất 3 (2,33g) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 232 [M+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 3 (2,33g) và t-butyldimetylsilyl clorua (1,67g) trong N,N-dimetylformamit (47ml) được bổ sung trietylamin (2,10ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=90:10-70:30) để thu được hợp chất 4 (1,99g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 346 [M+H]+

(4) dung dịch chứa hợp chất 4 (1,99g) trong diclometan (30ml) được làm mát bằng đá lạnh, sau đó axit tricloisoxyanuric (1,34g) và 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl (90mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 5 (1,67g) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 344 [M+H]+

(5) Dung dịch chứa dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (1mol/l, 5,3ml) trong tetrahydrofuran (50ml) được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa hợp chất 5 (1,67g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung từng giọt vào đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 40 phút, sau đó dung dịch chứa N-phenylbis(triflometansulfonimit) (2,60g) trong tetrahydrofuran (7ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat 98:2-93/7) để thu được hỗn hợp gồm hợp chất 6 và hợp chất 7 ở dạng chất nhớt không màu (2,43g). MS (APCI): m/z 476 [M+H]+

(6) Dung dịch chứa hỗn hợp (2,43g) gồm hợp chất 6 và hợp chất 7 trong 1,4-dioxan (24ml) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,55g), sản phẩm cộng diclo[1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclometan (416mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (282mg), và kali axetat (1,50g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, hợp chất 8 (2,08g) và dung dịch nước natri cacbonat (2mol/l, 7,63ml) được bổ sung vào đó, và được khuấy ở 85°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=98:2-92:8) để thu được hỗn hợp gồm hợp chất 9 và hợp chất 10 ở dạng bột không màu (1,50g). MS (APCI): m/z 655 [M+H]+

(7) Dung dịch chứa hỗn hợp (1,49g) của hợp chất 9 và hợp chất 10 trong tetrahydrofuran (7,5ml) được bổ sung dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1mol/l, 3,4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) và sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) để thu được hỗn hợp gồm hợp chất 11 và hợp chất 12 ở dạng bột không màu (1,53g). MS (APCI): m/z 541 [M+H]+

(8) Dung dịch chứa hỗn hợp (1,17g) của hợp chất 11 và hợp chất 12 trong metanol (23ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 350mg) trong khi khuấy, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 89 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được hợp chất 13, mà là hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể, ở dạng bột không màu (1,15g). MS (APCI): m/z 543 [M+H]+

(9) Dung dịch chứa hợp chất 13 (1,23g) trong N,N-dimetylformamit (25ml) được bổ sung metyl iodua (1,41ml), sau đó được bổ sung natri hyđrua (60% trong dầu, 109mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó

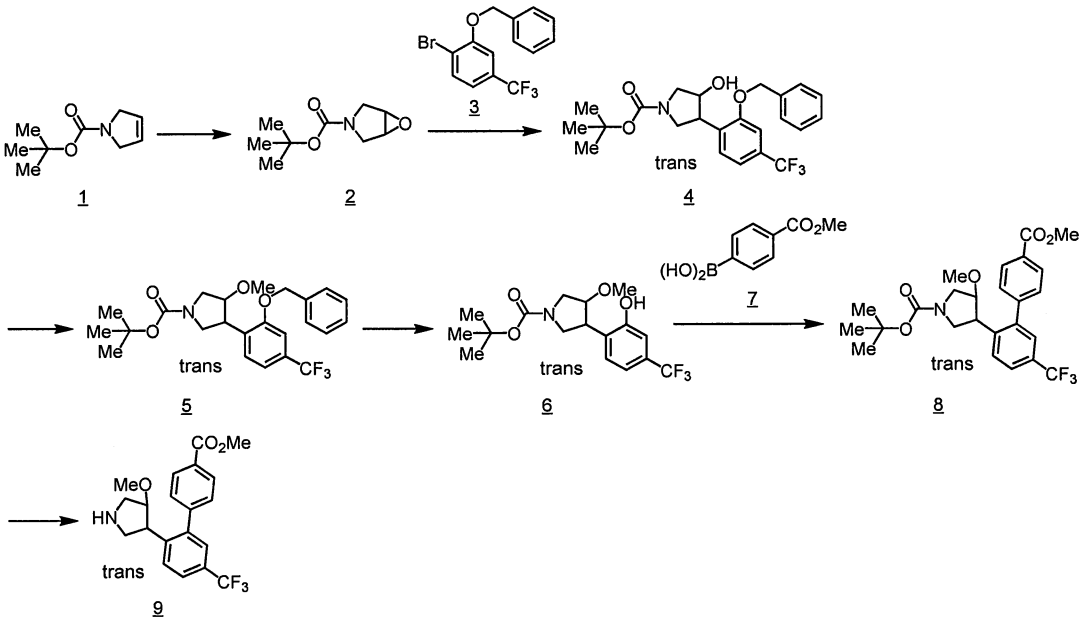
được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được hợp chất 14 (683mg) ở dạng bột không màu và hợp chất 15 (164mg) ở dạng chất nhớt không màu. Mỗi MS (APCI): m/z 557 [M+H]+ TLC (hexan:etyl axetat=80:20): giá trị Rf của hợp chất 14 ≈ 0,55, giá trị Rf của hợp chất 15 ≈ 0,50 (đĩa TLC: 1,05715,0001 TLC Silica gel 60 F_{254} được sản xuất bởi Merck KGaA). Cấu hình của hợp chất 1 và phổ 1D NOESY được xác nhận rằng hợp chất 14 có cấu hình trên đây.

(10) Hợp chất 14 (500mg) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 2ml), và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được rửa giải bằng clorofom, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 16 (367mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 415 [M+H]+

(11) Hợp chất 15 (149mg) được bổ sung dung dịch chứa axit clohydric trong metanol (2mol/l, 4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung axit sulfuric (0,15ml), và được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi này được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó phần cặn được rửa giải bằng diclometan, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào đó để kiềm hóa hỗn hợp này, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol=100:0-90:10) để thu được hợp chất 17 (80,4mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 415 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 160

[Công thức hóa học 167]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,0g) trong diclometan (30ml) được bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (8,74g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0mol/l), được khuấy, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit (1,0mol/l), được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=85:15-60:40) để thu được hợp chất 2 (2,52g) ở dạng chất lỏng không màu. MS (APCI): m/z 130 [M-tBu+2H]+

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (1,29g) trong tetrahydrofuran (9ml) được bổ sung dung dịch chứa isopropylmagie bromua trong tetrahydrofuran (2mol/l, 2,1ml) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát lại bằng đá lạnh, đồng iodua (62mg) và dung dịch chứa hợp chất 2 (600mg) trong tetrahydrofuran (4ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, dung dịch nước axit clohydric (1,0mol/l) được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, sau đó được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel NH (hexan:etyl

axetat=70:30-40:60) để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 4 (2,52g) ở dạng bột màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 338 [M-Boc+H]+

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (460mg) trong N,N-dimetylformamit (4,6ml) được bổ sung metyl iodua (262µl) và natri hyđrua (60% trong dầu, 50mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=95:5-80:20) để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 5 (362mg) ở dạng chất nhớt không màu . MS (APCI): m/z 352 [M-Boc+H]+

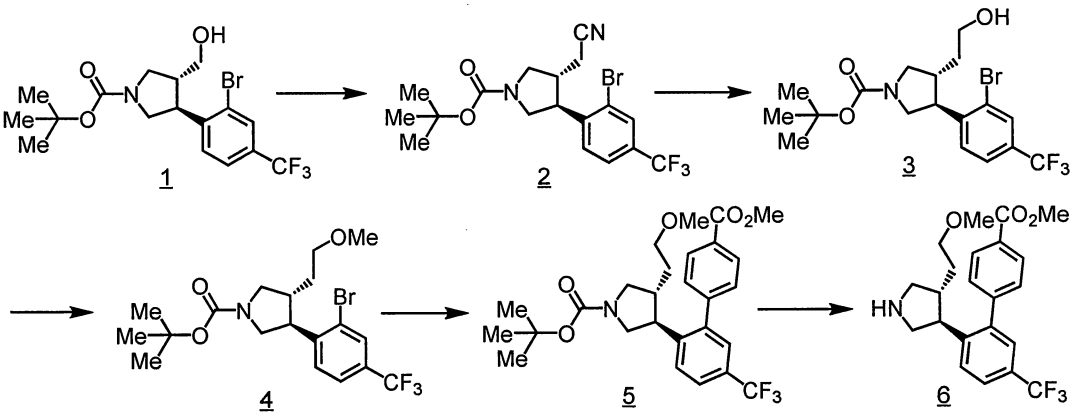
(4) Dung dịch chứa hợp chất 5 (355mg) trong metanol (4ml)/tetrahydrofuran (2ml) được bổ sung paladi cacbon 10% (được làm ướt bằng nước ca. 50%, 106mg) trong khi khuấy, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Paladi cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó dịch lọc được cô để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 6 (280mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 262 [M-Boc+H]+

(5) Hợp chất 6 (275mg) và hợp chất 7 được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 82 để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 8 (293mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 380 [M-Boc+H]+

(6) Hợp chất 8 (287mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được các hợp chất trans (các chất triệt quang), hợp chất 9 (215mg) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 380 [M+H]+

Ví dụ tham khảo 161

[Công thức hóa học 168]



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (150mg) và triphenylphosphin (186mg) trong tetrahydrofuran (3ml) được bổ sung cacbon tetraclorua (68µl), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và các nguyên liệu không cần thiết được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, sau đó axetonitril (3ml), trimetylsilyl xyanua (133µl), và dung dịch chứa tetrafloamoni florua trong tetrahydrofuran (1mol/l, 1,06ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung trimetylsilyl xyanua (44µl) và dung dịch chứa tetrafloamoni florua trong tetrahydrofuran (1mol/l, 354µl), và được khuấy ở 80°C trong thêm 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=80:20-60:40) để thu được hợp chất 2 (120mg) ở dạng chất nhớt không màu. MS (APCI): m/z 333/335 [M-Boc+H]+

(2) dung dịch chứa hợp chất 2 (118mg) trong toluen (3ml) được làm mát đến -78°C, dung dịch chứa diisobutylnhôm hyđrua trong toluen (1,01mol/l, 674µl) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng đá lạnh, 1N dung dịch nước axit clohydric được bổ sung vào đó, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất thô thu được trong tetrahydrofuran (4ml)/nước (1ml) được bổ sung natri borohyđrua (12mg) trong điều kiện làm mát bằng đá lạnh, và hỗn hợp này

được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, được khuấy, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được làm khô, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan:etyl axetat=70:30-40:60) để thu được hợp chất 3 (59mg) ở dạng bột không màu. MS (APCI): m/z 338/340 [M-Boc+H]+

(3) Hợp chất 3 (87mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất 4 (71mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 352/354 [M-Boc+H]+

(4) Hợp chất 4 (69mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất 5 (79mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 408 [M-Boc+H]+

(5) Hợp chất 5 (78mg) được xử lý theo cách tương tự như ví dụ tham khảo 115 nêu trên để thu được hợp chất 6 (77mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt. MS (APCI): m/z 408 [M+H]+

[Ví dụ thử nghiệm]

Ví dụ thử nghiệm đánh giá cơ chủ vận 1 MCR (đo cAMP)

(1) Phương pháp dùng cho các tế bào nuôi cấy

Việc đánh giá hoạt tính chủ vận MC1R ở người được thực hiện bằng cách sử dụng dòng tế bào u ác tính HBL người. Môi trường HBL: Hỗn hợp dinh dưỡng F-10 chứa 10%FCS và Penixilin-streptomyxin được dùng trong quá trình nuôi cấy.

(2) Thử nghiệm cAMP và tính toán dữ liệu

Mỗi dung dịch hợp chất có một nồng độ tương ứng được trộn lẫn với chất đệm thử nghiệm cAMP (HBSS (dung dịch muối cân bằng Hank) chứa 10mm HEPES và 0,1%BSA), và được phân tán vào đĩa có 96 lỗ. HBL được tạo huyền phù trong chất đệm thử nghiệm cAMP chứa 0,5mm IBMX để nồng độ còn 5×10^4/ml, được phân tán vào đĩa có 96 lỗ nêu trên, sau đó được trộn lẫn, được để nguyên ở 37°C trong 30 phút, và sau đó nồng độ AMP nội bào được đo bằng phương pháp phát huỳnh quang sử dụng Envision (ex. 320nM, em. 590nM và 665nM). Giá trị tỉ lệ (giá trị đo ở 665nM / giá trị đó ở 590nM × 10000) được tính từ dữ liệu thu được, sau đó giá trị định lượng của nồng độ cAMP được tính bằng cách sử dụng Prism 5,02, giá trị quy nạp % (% của

mỗi mẫu khi nồng độ cAMP trung bình của chất mang là 0% và nồng độ trung bình cAMP của αMSH ở 10^{-6} M là 100%) được tính, và giá trị EC_{50} và giá trị hoạt tính nội tại (IA)% được tính.

Bảng 50

Ví dụ số	MC1R người (cAMP EC_{50})nM	MC1R người IA%
011	18	93
019	4,7	88
022	17	74
027	6,5	78
045	23	105
059	1,2	98
061	30	69
063	24	92
064	19	53
067	2,0	78
068	0,94	111
075	57	111
077	69	83
079	67	103
081	69	96
084	40	119
085	60	75
087	56	90
091	44	74
094	49	83
095	12	72
098	15	89
099	4,7	117
100	9,7	90
103	14	102
105	5,1	86
111	5,9	83
115	11	85
119	15	53
120	8,8	109
125	24	74
130	11	76
134	0,45	96
135	0,47	96
137	7,3	106

138	0,98	111
139	0,80	80
140	4,1	98
141	3,6	105
143	0,76	96
146	0,75	118
147	1,7	102
148	3,6	93
154	1,1	85
156	29	83

159	0,75	103
160	0,67	106
163	20	36
177	7,4	80
193	17	103
194	5,6	83
195	40	87
198	45	66
201	31	107
205	38	67
213	0,89	88
215	14	59
218	4,3	110
219	6,7	104
220	2,8	75

223	90	71
224	11	109
225	5,3	84
226	47	132
227	85	114
228	11	77
231	11	82
232	10	95
234	7,3	105
235	79	124
248	5,1	92
249	37	149
256	3,0	115
267	80	112
269	6,7	73

270	5,6	82
272	18	91
273	13	79
274	7,5	89
278	39	46
279	59	90
280	42	86
281	19	72
282	27	79
284	14	81
286a	4,4	105
286b	189	71
289	124	55
290	115	69
291	734	67

292	217	25
293	20	99
294	804	81
295	31	91
299	0,70	83
300	1,2	93
304	8,7	89
306	6,8	96
320	30	79
327	23	67

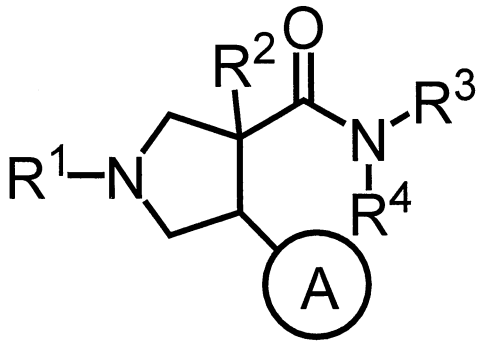
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất đích [I] của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính chủ vận MCR tuyệt vời, cụ thể, hoạt tính chủ vận MC1R, và do đó, có thể được dùng làm chất phòng hoặc điều trị, hoặc trong việc cải thiện tiên lượng bệnh đối với các bệnh và/hoặc các triệu chứng khác nhau mà các tình trạng bệnh lý của chúng được mong đợi sẽ được cải thiện thông qua sự hoạt hóa MC1R, ví dụ, bệnh thấp khớp, viêm khớp gút, bệnh hư xương khớp, bệnh viêm ruột, xơ cứng hệ thống, bệnh vảy nến, chứng xơ hóa, bệnh rối loạn di truyền protoporphyria, lupus ban đỏ hệ thống, u ác tính, ung thư da, lang ben, rụng tóc, đau nhức, tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái cấp máu, bệnh viêm não, viêm gan, sốc nhiễm khuẩn huyết/nhiễm trùng, viêm thận, cấy ghép các cơ quan, HIV thời kỳ phát bệnh, viêm mạch máu, viêm màng bồ đào, viêm võng mạc sắc

tố, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, nhiễm khuẩn, bệnh loét dạ dày, hội chứng thận hư, và u ác tính xâm lấn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất pyrolidin có công thức [I]:



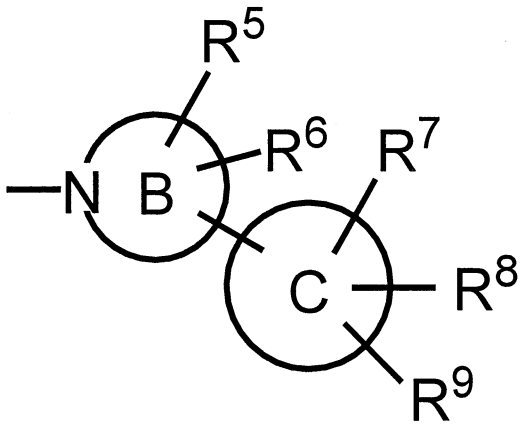
[I]

trong đó vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy tùy ý được thế;

R^3 và R^4 được liên kết chặn mạch với nhau, và cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành nhóm có công thức [II]:



[II]

trong đó vòng B là nhóm dị vòng béo chứa nitơ mà từng phần có thể chứa liên kết đôi,

vòng C là nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm

xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl, và

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (gốc alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó:

vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl tùy ý được thế và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy, và

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng

phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy; và

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl tùy ý được thế và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế được thể hiện bằng vòng A là nhóm aryl đơn vòng hoặc 2 vòng,

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng vòng A là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc 2 vòng chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một đến ba nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl mà với R^1 được thế là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^1 là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ, và

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^1 là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh mà có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm

nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ ngoài nguyên tử nitơ thể hiện trong công thức [II], và từng phần có thể chứa liên kết đôi;

vòng C là nhóm aryl đơn vòng, hoặc nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy, alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc oxo; nhóm dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo cacbonyl mà với R^7 được thế là dị vòng đơn vòng béo có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ, và tùy ý còn chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ,

nhóm heteroaryl mà với R^7 được thế là nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ,

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^7 là heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ, và

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^7 là dị vòng béo đơn vòng hoặc 2 vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

vòng A là nhóm aryl tùy ý được thế hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế,

trong đó (các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm aryl tùy ý được thế và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy,

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế được thể hiện bằng vòng A là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenyl và nhóm naphtyl, và

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng vòng A là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, nhóm triazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, và nhóm benzoimidazolyl;

R^1 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo

cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần, và nhóm heteroaryl tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl; nhóm haloalkyl; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm hydroxyalkyl; nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkanoyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm alkylenoxy,

nhóm dị vòng béo mà với R^1 được thế là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl mà với R^1 được thế là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

gốc aryl của nhóm aryl tùy ý được thế mà có thể được hydro hóa từng phần được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm dihydrophenyl, nhóm indanyl, và nhóm tetrahydronaphtyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl,

nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl, và

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, thiazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl;

vòng C là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenyl, nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

R^7 là nhóm alkyl tùy ý được thế, nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, nhóm alkoxy tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

trong đó (các) phần tử thế trên nhóm alkyl tùy ý được thế là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm

alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(các) phần tử thế trên mỗi trong số nhóm alkenyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm xycloalkenyl tùy ý được thế, nhóm aryl tùy ý được thế, nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng béo tùy ý được thế, và nhóm alkoxy tùy ý được thế này là một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonyl; nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; và nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo cacbonyl mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm chứa bao gồm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm

morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

nhóm heteroaryl mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl,

nhóm dị vòng béo mà với R^7 được thế là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl,

gốc heteroaryl của nhóm heteroaryl tùy ý được thế này được thể hiện bằng R^7 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl, và

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo tùy ý được thế được thể hiện bằng R^7 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl,

nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy; hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy,

trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, nhóm triazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, và nhóm benzoimidazolyl;

R^1 là:

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm xycloalkyl; nhóm alkoxy; nhóm dị vòng béo; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl; nhóm dị vòng béo sulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl, và

gốc dị vòng béo của mỗi trong số nhóm dị vòng béo cacbonyl và nhóm dị vòng béo sulfonyl này là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl),

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl),

(5) nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm dihydrophenyl, nhóm indanyl, và nhóm tetrahydronaphtyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm

carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm phenyl, nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl;

R^7 là:

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(3) nhóm xycloalkyl đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(4) nhóm xycloalkenyl đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm

homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl); nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm homomorpholinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl); và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm imidazolinyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm isothiazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm homopiperazinyl, nhóm homomorpholinyl, nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, và nhóm triazinyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy, hoặc nhóm pyridinyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm alkoxy;

R^1 là:

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh; nhóm alkoxy; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm dị vòng béo cacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm alkoxyalkyl (trong đó dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, và nhóm morpholinyl); nhóm pyrolidinylsulfonyl; và nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(2) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy,

(3) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm piperidinyl),

(5) nhóm indanyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, và nhóm carbamoyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyridazinyl, nhóm pyridinyl, và nhóm pyrimidinyl),

(7) nhóm carbamoyl, hoặc

(8) nhóm mono-alkylcarbamoyl;

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, nhóm piperazinyl, nhóm homopiperazinyl, và nhóm octahydropyrolo[3,4-c]pyrolyl, và cả R^5 và R^6 đều là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm piperidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm xyano, và nhóm alkoxyalkyl, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl hoặc nhóm pyridinyl;

R^7 là:

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(4) nhóm xycloalkenyl đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl nhóm và nhóm pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolidinyl và nhóm isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm isoxazolyl, nhóm oxadiazolyl, và nhóm tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

(2) nhóm adamantyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; hoặc

(3) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm piperidinyl).

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó vòng B là nhóm pyrolidinyl.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó:

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là:

(1) nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(2) nhóm alkenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(3) nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(4) nhóm xycloalkenyl đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(5) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl,

(6) nhóm heteroaryl mà tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl

(trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm oxazolyl nhóm và nhóm pyrazolyl),

(7) nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolidinyl và nhóm isothiazolidinyl); nhóm

alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl,

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl),

(8) nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm xyano; nhóm carboxyl; nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy hoặc nhóm oxo (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm isoxazolyl, nhóm oxadiazolyl, và nhóm tetrazolyl); nhóm aminosulfonylaminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl,

(9) nhóm amino mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl, hoặc

(10) nhóm carbamoyl; và

R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 10, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm alkoxy, nhóm haloalkoxy, và nhóm alkylenoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, nhóm alkoxyalkyl, và nhóm alkylenoxy;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

trong công thức [II], vòng B là nhóm pyrolidinyl, và mỗi R^5 và R^6 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm xyanoalkyl, nhóm hydroxyalkyl, nhóm alkoxyalkyl,

nhóm carboxyl, nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, và nhóm alkoxy;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy; nhóm oxo; nhóm xyano; nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm alkoxy; nhóm alkanoyl; nhóm carboxyl; nhóm alkoxycacbonyl; nhóm carbamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl (nhóm alkyl này tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, hoặc nhóm carboxyl) và nhóm hydroxy; nhóm alkylsulfonylaminocacbonyl; nhóm pyrolidinylcacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm carboxyl; nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl; nhóm dị vòng béo tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyrolidinyl và nhóm isothiazolidinyl); nhóm alkylsulfonyl; nhóm tetrazolyl; và nhóm aminosulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl

(trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl); và

mỗi R^8 và R^9 là nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, và nhóm haloalkoxy.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, và nhóm piperidinyl); nhóm đơn vòng xycloalkyl có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkoxy và nhóm xyano; hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl (trong đó nhóm heteroaryl là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm pyridazinyl , nhóm pyridinyl, và nhóm pyrimidinyl);

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

vòng B được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm tetrahydropyridinyl, và nhóm piperazinyl, và R^5 và R^6 là các nguyên tử hydro, hoặc

vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm dị vòng béo được thế bằng nhóm carboxyl (trong đó nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperazinyl, và nhóm 3-azabixyclo[3,1,0]hexyl);

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro.

13. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 12, trong đó

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm tetrahydropyranyl; hoặc nhóm đơn vòng xycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkoxy và nhóm xyano;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là nhóm piperidinyl được thế bằng nhóm carboxyl;

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro.

14. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 13, trong đó:

vòng A là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nhóm alkoxy;

R^1 là nhóm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkoxy và nhóm xyano;

R^2 là nguyên tử halogen hoặc nhóm alkoxy;

vòng B là nhóm pyrolidinyl, R^5 là nhóm alkoxyalkyl, và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

vòng C là nhóm phenyl;

R^7 là piperidinyl nhóm được thế bằng nhóm carboxyl;

R^8 là nguyên tử halogen hoặc nhóm haloalkyl; và

R^9 là nguyên tử hydro.

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

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(etoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-flo-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclohexyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-clo-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-4-(xyanometyl)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

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

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(etoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-flo-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclohexyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-clo-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-4-(xyanometyl)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[2-(1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}piperidin-4-yl)-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

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

axit 1-{5-flo-2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-(trans-4-etoxyxyclohexyl)-3-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,5S)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-5-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4S)-4-flo-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{5-clo-2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]phenyl}piperidin-4-carboxylic;

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-3-flo-1-(trans-4-metoxyxyclohexyl)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-{2-[(3S,4R)-1-{[(3R,4R)-1-xyclopentyl-3-flo-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]cacbonyl}-4-(metoxymetyl)pyrolidin-3-yl]-5-(triflometyl)phenyl}piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.