



(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)



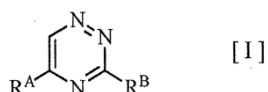
1-0027498

(51)⁷ C07D 253/06; C07D 498/10; A61K 31/541; A61K 31/553; A61P 1/16; A61P 13/12; A61P 25/00; A61P 3/04; A61P 3/12; A61P 35/00; A61P 5/38; A61P 5/42; A61P 9/00; A61P 9/04; A61P 9/08; A61P 9/10; A61P 9/12; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 405/04; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 409/04; C07D 409/12; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/04; C07D 453/02; C07D 471/04; C07D 471/08; C07D 498/08; A61K 31/53; A61K 31/5377 (13) B

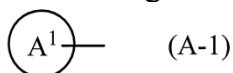
- (21) 1-2016-04468 (22) 23/04/2015
(86) PCT/JP2015/062440 23/04/2015 (87) WO 2015/163427 A1 29/10/2015
(30) 2014-090754 24/04/2014 JP
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/01/2017 346A
(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, Japan
(72) USHIROGOCHI, Hideki (JP); SASAKI, Wataru (JP); ONDA, Yuichi (JP);
SAKAKIBARA, Ryo (JP); AKAHOSHI, Fumihiko (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 1,2,4-TRIAZIN ĐƯỢC THỂ HAI LẦN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,2,4-triazin được thể hai lần hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có tác dụng ức chế aldosteron synthetaza và dược phẩm chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến aldosteron. Hợp chất theo sáng chế có công thức chung [I]:



trong đó R^A là, ví dụ, nhóm có công thức (A-1):



trong đó vòng A¹ là, ví dụ, nhóm xycloalkyl có thể được thế, và R^B là, ví dụ, nhóm xycloalkyl một vòng, hoặc muối được dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1,2,4-triazin được thế hai lần, hợp chất này có tác dụng ức chế aldosteron synthetaza (sau đây được gọi là Cyp11B2) và hữu ích được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến aldosteron và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Aldosteron là phối tử đặc hiệu đối với thụ thể corticoit vô cơ (sau đây được gọi là MR) và là một chất điều phối đối với hệ thống renin-angiotensin-Aldosteron system (RAAS - renin-angiotensin-Aldosteron system). Aldosteron được tạo ra chủ yếu trong tuyến thượng thận và được xem như hormon corticoit vô cơ điều chỉnh sự trao đổi chất của natri và nước nhờ tác động của ống thận ngoại biên. Theo các nghiên cứu gần đây, cho thấy rằng aldosteron được tạo ra ở nhiều loại mô khác nhau, ví dụ, mô tim, mô mạch máu và mô não, và MR được phân bố rộng khắp tới các mô như mô tim. Do đó, aldosteron được nhận định là hormon nguy hiểm gây nhiều tác động có hại khác nhau đối với các mô ở tim (ví dụ, hoại tử và xơ hóa mô tim; gia tăng tác động của catecholamin, và làm giảm phản ứng của áp thụ quan), hơn nữa, là yếu tố làm trầm trọng bệnh cao huyết áp.

Cách thức phong bế tác động của aldosteron là một phương pháp hiệu quả để điều trị, ví dụ, các bệnh tim mạch liên quan đến aldosteron và thụ thể của nó. Chất đối kháng MR (ví dụ, eplerenon hoặc spironolacton), là chất có ái lực đối với MR và phong bế chức năng thụ thể của nó, đã được sử dụng để điều trị bệnh cao huyết áp. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn (RALES và EPHEsus), đã khẳng định rằng, việc sử dụng kết hợp của chất đối kháng MR với tác nhân điều trị thông thường, ví dụ, chất ức chế ACE, tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ tử vong bị gây ra bởi các bệnh tim mạch ở những bệnh nhân bị suy chức năng tim nghiêm trọng được giảm một cách đáng kể, và tiên lượng với các bệnh nhân bị nhồi máu cơ

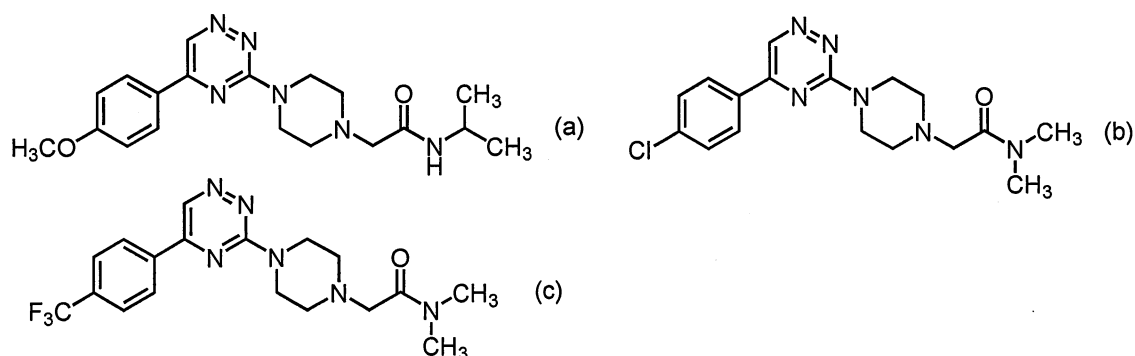
tim cấp tính được cải thiện một cách đáng kể (tài liệu phi sáng chế 1 và 2). Mặt khác, chất đối kháng MR (ví dụ, spironolacton hoặc eplerenon) có các tác dụng phụ nghiêm trọng đặc trưng (ví dụ, sự tăng kali-huyết). Bên cạnh đó, việc sử dụng spironolacton thường liên quan đến chứng to vú ở đàn ông, rối loạn kinh nguyệt, loạn chức năng cương cứng. Do đó, có mong muốn là phát triển hợp chất điều trị bệnh liên quan đến aldosteron mà không có tác dụng phụ nêu trên và có độ an toàn cao hơn. Chất ức chế aldosteron synthetaza (Cyp11B2) được đề xuất như là một cách tiếp cận từ quan điểm nêu trên (tức là, một cách tiếp cận khác để phong bế hoặc làm giảm tác động của aldosteron).

Cyp11B2 là enzym xytocrom P450 và được biết là enzym xúc tác cho một chuỗi các phản ứng từ 11-deoxycorticosteron (tức là, tiền chất aldosteron) thành aldosteron. Cyp11B2 biểu hiện chủ yếu ở lớp xoắn vỏ thượng thận và hàm lượng nhũ tương aldosteron được điều chỉnh bởi tác dụng enzym Cyp11B2 có mặt trong tuyến thượng thận. Ngoài ra, đã khẳng định rằng aldosteron được biểu hiện ở một số mô khác tuyến thượng thận, ví dụ, tim mạch, thận, mô mỡ và não, cũng như ảnh hưởng đến rối loạn cơ quan liên quan đến aldosteron, được tạo ra tại chỗ của từng cơ quan. Đã có báo cáo rằng sự ức chế của Cyp11B2 làm hạn chế sự tạo ra aldosteron thông qua các nghiên cứu sử dụng enzym và tế bào trong môi trường nuôi cấy, và sự ức chế này có hiệu quả ngăn chặn việc tạo ra aldosteron và bất kỳ tác dụng điều trị thông qua các nghiên cứu sử dụng các mẫu động vật thử nghiệm khác nhau. Hơn nữa, đã khẳng định rằng sự ức chế Cyp11B2 thể hiện tác dụng làm giảm mức aldosteron và giảm mức aldosteron trong nước tiểu, cũng như tác dụng chống tăng huyết áp đối với bệnh nhân bị bệnh huyết áp cao và những bệnh nhân mắc aldosteron nguyên phát (tài liệu phi sáng chế 3 và 4). Cách tiếp cận hiệu quả cao để tạo ra liệu pháp hiệu quả đối các bệnh khác nhau liên quan đến aldosteron được phát hiện theo cách ức chế quy trình sinh tổng hợp aldosteron.

Trước hết, mặc dù hợp chất aryl pyridin (tài liệu sáng chế 1), hợp chất pyridin được thế benzimidazol (tài liệu sáng chế 2) đã được biết đến là hợp chất có tác dụng ức chế aldosteron synthetaza (Cyp11B2), hiện vẫn chưa có báo cáo

nào chỉ ra rằng hợp chất 1,2,4-triazin như hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế aldosteron synthetaza. Ngoài ra, hợp chất 1,2,4-triazin có công thức (a), (b) và (c) dưới đây:

Công thức 1



được liệt kê trong dữ liệu hợp chất thương mại (Registry) như số truy cập: 1070398-58-1, 1069628-74-5, 1060824-77-2. Tuy nhiên, chưa xác định rõ ràng hợp chất nào trong số các hợp chất này có tác dụng sinh lý học.

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2010/130796

Tài liệu sáng chế 2: WO2012/012478

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: New England Journal of Medicine, 1999; 341: p.709-717

Tài liệu phi sáng chế 2: New England Journal of Medicine, 2003; 348: p.1309-1321

Tài liệu phi sáng chế 3: Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013; 313: p.1385-1401

Tài liệu phi sáng chế 4: Current Hypertension Reports, 2013; 15: p.484-488

T. Hakki et al., J. Steroid Biochemistry & Molecular Biology 125 (2011), 120-128 and US 2010/0292225 describe other pyrimidine or triazine derivatives as aldosterone synthase inhibitors.

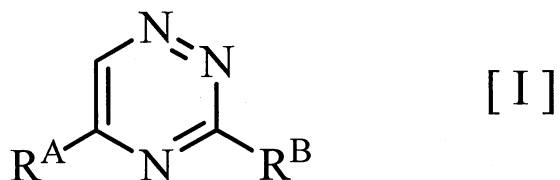
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 1,2,4-triazin được thể hai lần

hoặc muối được dùng của nó có tác dụng ức chế aldosteron synthetaza (Cyp11B2). Hợp chất theo sáng chế là hữu ích dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến aldosteron.

Để đạt được mục đích trên đây, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức [I] dưới đây:

Công thức 2

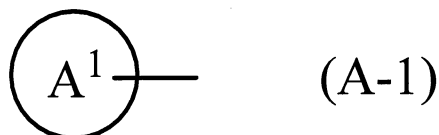


trong đó:

R^{A} là:

nhóm có công thức (A-1):

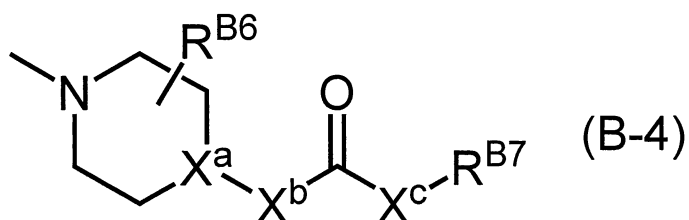
Công thức 3



trong đó vòng A^1 là nhóm phenyl có thể được thế; và

R^{B} là nhóm có công thức (B-4) dưới đây:

Công thức 8



trong đó X^{a} là $\text{CR}^{3\text{a}}$ hoặc N,

(i) khi X^{a} là $\text{CR}^{3\text{a}}$,

X^{b} là $\text{CHR}^{3\text{b}}$, X^{c} là O hoặc $\text{NR}^{4\text{c}}$,

X^{b} là O, X^{c} là $\text{NR}^{4\text{c}}$, hoặc

X^{b} là $\text{NR}^{4\text{b}}$, X^{c} là O, $\text{NR}^{4\text{c}}$, hoặc $\text{CHR}^{3\text{c}}$,

(ii) khi X^{a} là N,

X^{b} là $\text{CHR}^{3\text{b}}$ hoặc $\text{C}(=\text{O})$, X^{c} là $\text{NR}^{4\text{c}}$, hoặc

X^{b} là $\text{NR}^{4\text{b}}$, X^{c} là $\text{CHR}^{3\text{c}}$;

R^{3a} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl, hoặc nhóm amino, mỗi nhóm R^{3b} và R^{3c} là nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, và nhóm alkyl,

mỗi nhóm R^{4b} và R^{4c} là nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm alkyl, và nhóm xycloalkyl;

R^{B6} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl;

R^{B7} là:

(i) nhóm alkyl có thể được thế,

(ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế,

(iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế, hoặc

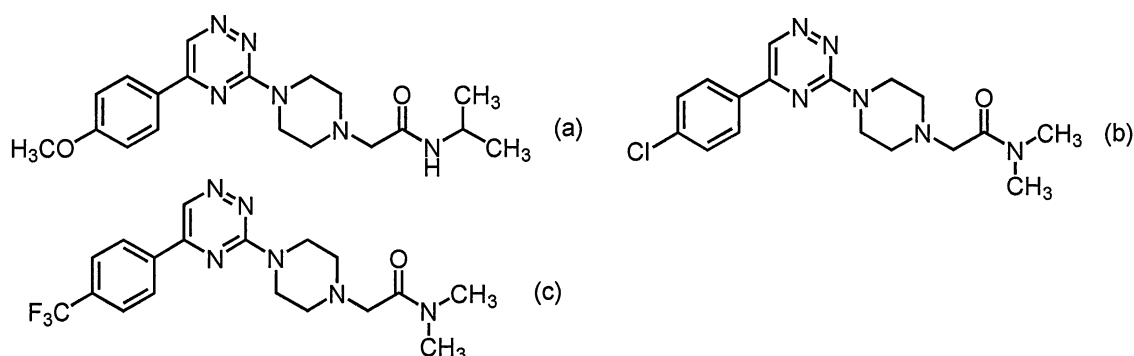
(v) nguyên tử hydro, hoặc

khi X^c là NR^{4c} , R^{B7} và R^{4c} là liên kết ở vị trí đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo, có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết,

hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất có công thức (a), (b) và (c) dưới đây:

Công thức 11



Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức [I] nêu trên hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức [I] nêu trên để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến aldosteron.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có tác dụng ức chế tốt đối với aldosteron synthetaza (Cyp11B2), và do đó, hợp chất này là hữu ích dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh và/hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến hàm lượng tăng của aldosteron và/hoặc dư mức aldosteron, ví dụ, bệnh cao huyết áp, tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, hoặc cải thiện việc phòng ngừa các bệnh này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa của mỗi nhóm có thể được kết hợp một cách tùy ý, trừ khi có quy định khác.

Theo sáng chế, alkyl là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Cụ thể, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Cụ thể hơn, alkyl bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-amyl, n-pentyl, và n-hexyl. Cụ thể hơn nữa, methyl, ethyl, i-propyl, hoặc t-butyl là được ưu tiên.

Xycloalkyl là nhóm hydrocacbon no một vòng chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon (C_{3-8}) và adamantyl. Ngoài ra, xycloalkyl cũng bao gồm nhóm trong đó có hai nguyên tử cacbon trong vòng được tạo liên kết bởi nhóm alkylen để tạo ra vòng hai vòng. Cụ thể, xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, adamantyl.

Xycloalkenyl là nhóm một vòng chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon (C_{3-7}) có ít nhất một liên kết đôi. Cụ thể, xycloalkenyl bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Alkoxy là nhóm hóa trị một, trong đó nhóm alkyl nêu trên được liên kết với nguyên tử oxy. Alkoxy bao gồm alkyl-O- mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Alkyl-O- chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Cụ thể, alkoxy bao gồm metoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, t-butoxy.

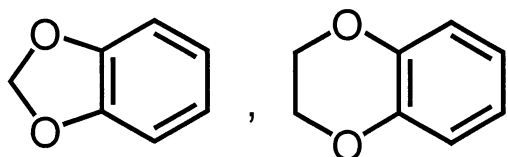
Alkylen là nhóm hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6

nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Alkylen chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Tốt hơn, nếu alkylen bao gồm metylen, etylen, trimetylen, và tetrametylen.

Alkenylen là nhóm hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{2-6}) có ít nhất một liên kết đôi. Alkenylen chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{2-4}) là được ưu tiên. Tốt hơn, nếu alkenylen bao gồm vinylen, và propenylen.

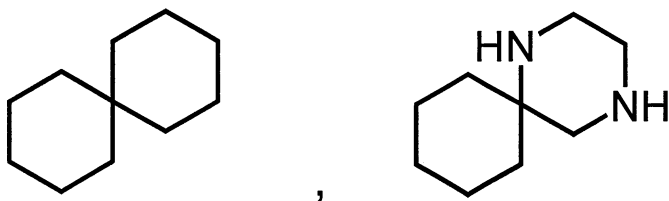
Alkylendioxy là nhóm hóa trị hai trong đó cả hai đầu tận cùng của alkylen được liên kết với nguyên tử oxy. Tốt hơn, nếu alkylendioxy bao gồm -O-alkylen-O- chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{1-6}). "-O-Alkylen-O-" chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Ví dụ, nhóm trong đó nhóm phenyl được thế bằng alkylendioxy bao gồm nhóm có công thức dưới đây:

Công thức 12



Ngoài ra, cấu trúc trong đó có hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen (trong đó nhóm alkylen có thể chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong mạch alkylen, được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh) là, ví dụ, nhóm có công thức dưới đây:

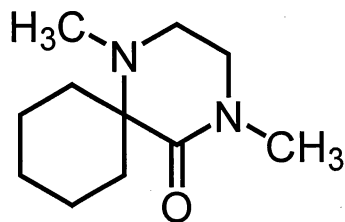
Công thức 13



Hơn nữa, cấu trúc trong đó hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen được thế từ 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, và nhóm oxo (trong đó nhóm alkylen có thể chứa từ 1 đến

3 nguyên tử khác loại trong mạch alkylen, được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh) là, ví dụ, nhóm có công thức dưới đây:

Công thức 14



Halogen hoặc halo là flo, clo, brom hoặc iot. Flo và clo là được ưu tiên.

Haloalkyl là nhóm alkyl nêu trên được thế từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn nếu là triflometyl.

Alkoxyalkyl là nhóm alkyl nêu trên được thế từ 1 đến 2 nhóm alkoxy, và tốt hơn, nếu là nhóm metoxymetyl, metoxyetyl, metoxypropyl.

Alkanoyl là nhóm hóa trị một, trong đó nhóm carbonyl được liên kết với nhóm alkyl nêu trên. Alkanoyl bao gồm alkyl-CO- mạch thẳng hoặc nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (C_{1-6}). Alkyl-CO- chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (C_{1-4}) là được ưu tiên. Tốt hơn, nếu alkanoyl bao gồm axetyl, propionyl, pivaloyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, và heptanoyl.

Aryl là nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 10 cạnh, và aryl một vòng hoặc hai vòng là được ưu tiên. Tốt hơn, nếu aryl bao gồm phenyl, và naphthyl, và tốt hơn nữa, nếu là phenyl.

Aryl được hydro hóa một phần là nhóm aryl nêu trên, trong đó được hydro hóa một phần, và bao gồm, ví dụ, nhóm một vòng được tạo ra bằng cách ngưng tụ nhóm phenyl và nhóm xycloalkyl, cũng như nhóm một vòng được tạo ra bằng cách ngưng tụ nhóm phenyl và nhóm xycloalkenyl. Tốt hơn, nếu bao gồm dihydrophenyl, xyclohexenyl, indanyl, tetrahydronaphthyl.

Tốt hơn, nếu aryl có thể được hydro hóa một phần là phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, và xyclohexenyl.

Heteroaryl là nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh,

nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, và heteroaryl một vòng hoặc hai vòng là được ưu tiên. Tốt hơn nữa, nếu heteroaryl là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ. Hơn nữa, heteroaryl được ưu tiên là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó chứa ít nhất 1 nguyên tử nitơ, và ngoài ra một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ. Tốt hơn, nếu heteroaryl bao gồm pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazopyridyl, benzopyranyl.

Heteroaryl được hydro hóa một phần là heteroaryl nêu trên, trong đó được hydro hóa một phần, và bao gồm, ví dụ, nhóm một vòng được tạo ra bằng cách ngưng tụ nhóm phenyl và nhóm dị vòng béo. Tốt hơn, nếu heteroaryl được hydro hóa một phần bao gồm imidazolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzopyranyl, tetrahydroimidazopyridyl, isoindolinyl.

Heteroaryl có thể được hydro hóa một phần bao gồm pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, isoindolinyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazopyridyl, tetrahydroimidazopyridyl, benzopyranyl, dihydrobenzopyranyl. Thienyl, pyridyl, indolyl, indazolyl, isoquinolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzopyranyl, và benzothiazolyl là được ưu tiên. Ví dụ, heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là nhóm R^A trong công thức chung [I] nêu trên bao gồm pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, isoindolinyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, benzopyranyl,

dihydrobenzopyranyl. Thienyl, pyridyl, indolyl, indazolyl, isoquinolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzopyranyl, và benzothiazolyl là được ưu tiên.

Ngoài ra, theo phương án ưu tiên, heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là isoindolynyl. Ví dụ, heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là nhóm R^B trong công thức chung [I] nêu trên là isoindolynyl.

Vòng dị vòng béo là nhóm vòng có từ 4 đến 9 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ. Ngoài ra, vòng dị vòng béo cũng bao gồm nhóm trong đó hai nguyên tử cacbon cấu thành vòng được liên kết bởi nhóm alkylen để tạo ra vòng hai vòng. Tốt hơn, nếu azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrofuranyl, piperidiny, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyranyl, azabixyclo[2.2.2]octyl(quinuclidiny), azabixyclo [3.2.1]octyl, oxabixyclo[3.3.1]nonyl, diazabixyclo[2.2.1]heptyl, oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl, là được ưu tiên.

Bên cạnh đó, ví dụ ưu tiên về vòng dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh, trong đó chứa ít nhất 1 nguyên tử nitơ, và có thêm một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ. Tốt hơn, nếu vòng dị vòng béo bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, azabixyclo[2.2.2]octyl(quinuclidiny), azabixyclo[3.2.1]octyl, diazabixyclo[2.2.1]heptyl.

Theo ví dụ ưu tiên khác, vòng dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh, trong đó chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ. Tốt hơn, nếu vòng dị vòng béo bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidiny, piperidiny, và homopiperidiny.

Carbonyl dị vòng béo là nhóm trong đó nhóm carbonyl được liên kết với vòng dị vòng béo nêu trên, và vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh-(CO)- trong đó chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm

bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ. Đặc biệt là, vòng dị vòng béo có 5 hoặc 6 cạnh-(CO)- trong đó chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

[2] Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [1],

trong đó:

phần tử thế của nhóm phenyl có thể được thế, được thể hiện bởi vòng A¹ trong công thức (A-1) nêu trên là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

nhóm được thể hiện bởi công thức (B-4) nêu trên:

trong đó phần tử thế của (i) nhóm alkyl có thể được thế, được thể hiện bởi R^{B7}, là 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkoxy carbonyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm aryl; nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkyl carbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbonyl dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxy carbonyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được

chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

phần tử thế của (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, và (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bởi R^{B7} là 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl và nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm carbonyl dị vòng béo, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm aryl; nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbonyl dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

khi R^{B7} là (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, hoặc (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon cấu thành vòng có thể được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylene có thể được thế (trong đó phần tử thế của nhóm alkylene là nhóm oxo hoặc nhóm

alkyl, và nhóm alkylen có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ),

trong R^{B7} , aryl là aryl một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 cạnh, heteroaryl là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, vòng dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh trong đó chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ, hoặc

khi X^C là NR^{4C} , và R^{B7} và R^{4C} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ nhóm hydroxyl, và nhóm dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh trong đó có thể chứa thêm một nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ khác với nguyên tử nitơ mà R^{B7} và R^{4C} liên kết, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [1] hoặc [2], trong đó:

trong nhóm có công thức [A-1], vòng A^1 là:

nhóm phenyl có thể được thế,

trong đó:

phần tử thế của nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen, trong nhóm của công thức [B-4] nêu trên,

R^{B7} là (i) nhóm alkyl có thể được thế, (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế, hoặc (v) nguyên tử hydro, hoặc,

khi X^C là NR^{4C} , R^{B7} và R^{4C} có thể được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của

chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo, có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết,

trong đó:

(i) phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm phenyl; nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkoxycarbonyl, và nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(ii) phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế từ 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo (trong đó nhóm alkylen có thể chứa, trong mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh),

(iii) phần tử thế của nhóm dị vòng béo có thể được thế từ 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm

hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl, và nhóm alkylsulfonylamino, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm carbonyl dị vòng béo, nhóm aryl, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, và nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm alkoxy; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm oxo; nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl; và nhóm phenyl,

(iv) phần tử thế của nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo; và nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm amino, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, và nhóm alkylsulfonyl,

trong các mục từ (i) đến (iv) nêu trên, vòng dị vòng béo được chọn từ azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, thioranyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl(quinuclidiny), 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

vòng dị vòng béo trong carbonyl dị vòng béo được chọn từ azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, thioranyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl(quinuclidiny), 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

heteroaryl được chọn từ pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl,

oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazopyridyl, hoặc benzopyranyl,

nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần được chọn từ nhóm pyreryl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm imidazolinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, nhóm triazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm isoindolinyl, nhóm indazolyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzofuranyl, nhóm dihydrobenzofuranyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm imidazopyridyl, nhóm tetrahydroimidazopyridyl, nhóm benzopyranyl, hoặc nhóm dihydrobenzopyranyl, hoặc

khi X^c là NR^{4c} , và R^{B7} và R^{4c} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc homomorpholinyl; hoặc muối được dụng của nó.

[4] Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [3] nêu trên, trong đó:

(A) R^A là nhóm có công thức (A-1) nêu trên:

trong đó R^A là:

nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên:

trong đó:

R^{B7} là (i) nhóm alkyl có thể được thế, (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, hoặc (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế, hoặc,

khi X^c là NR^{4c} , R^{B7} và R^{4c} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl (trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl), cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết,

trong đó:

(i) phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkyl có thể là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm phenyl; nhóm pyridyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, hoặc morpholinyl,

(ii) phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế từ 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế, được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm

alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo (trong đó nhóm alkylen có thể chứa trong mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh),

trong đó nhóm dị vòng béo là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc thiomorpholinyl, và

gốc xycloalkyl của (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế từ xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc adamantyl,

(iii) phần tử thế của nhóm dị vòng béo có thể được thế từ 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl, và nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm morpholinylcarbonyl, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần (trong đó heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là imidazolyl, imidazolinyl, oxazolyl, triazolyl, hoặc pyridyl); nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm oxetanylcabonyl có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm alkoxy; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo là piperidinyl hoặc tetrahydropyranyl); và nhóm pyrimidinyl,

trong đó gốc dị vòng béo của (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế từ azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, homomorpholinyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

(iv) phần tử thế của nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm tetrahydropyranyl; và nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm alkylsulfonyl, và nhóm pyridazinyl,

trong đó nhóm heteroaryl của (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng pyrazolyl, pyridyl, hoặc imidazopyridinyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl (trong đó alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl) mà được tạo ra từ R^{B7} và R^{4c} được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, khi X^c là NR^{4c} , là piperazinyl, hoặc pyrrolidinyl,

hoặc muối được dụng của nó.

[5] Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [4] nêu trên, trong đó:

R^A là:

nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm metylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

R^{B7} là:

(i) nhóm alkyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm alkyl là nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm oxo, nhóm alkylsulfonyl, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl, và nhóm alkanoyl (trong đó vòng dị vòng béo là morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperidinyl),

(ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế (trong đó nhóm xycloalkyl là nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc nhóm adamantyl), trong đó phần tử thế của nhóm xycloalkyl là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có

thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo (trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm thiomorpholiny, nhóm piperidiny, nhóm piperaziny, hoặc nhóm morpholiny); nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonyl,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế (trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm azetidiny, nhóm tetrahydrofurany, nhóm pyrrolidiny, nhóm tetrahydropyrany, nhóm piperidiny, nhóm tetrahydrothiopyrany, hoặc 3-oxabicyclo[3.3.1]nonyl), trong đó phần tử thế của nhóm dị vòng béo là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm morpholinylcarbonyl, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần (trong đó heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là pyridyl, imidazolyl, imidazolinyl, oxazolyl, hoặc triazolyl); nhóm alkanoyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm pyrimidinyl; và nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc

(iv) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

[6] Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [4] nêu trên, trong đó:

(A) R^A là:

(1) nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, và nhóm haloalkyl,

(B) R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên:

trong đó X^a là N,

X^b là CH_2 , và X^c là NH, hoặc

X^b là NH, và X^c là CH_2 ,

R^{B6} là nguyên tử hydro,

R^{B7} là:

(i) nhóm alkyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm alkyl là nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm oxo, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl, và nhóm alkanoyl (trong đó vòng dị vòng béo là morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperidinyl),

(ii) nhóm xyclohexyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm xyclohexyl là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm piperidinyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkanoyl; và nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế (trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm azetidiny, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm piperidinyl, nhóm tetrahydrothiopyranyl, hoặc 3-oxabicyclo[3.3.1]nonyl), trong đó phần tử thế của nhóm dị vòng béo là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm amino có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, và nhóm imidazolinyl có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc

(iv) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

[7] Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công

thức chung [I] nêu trên theo phương án [4] nêu trên, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng nhóm alkyl hoặc nhóm haloalkyl,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên:

trong đó:

X^a là CR^{3a} ,

X^b là CHR^{3b} ,

R^{3a} là nguyên tử hydro,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

X^c là NR^{4c} ,

R^{4c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{B6} là nguyên tử hydro,

R^{B7} là nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm alkyl hoặc nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

[8] Theo một phương án ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung [I] nêu trên theo phương án [4] nêu trên, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên:

trong đó:

X^a là CR^{3a} ,

X^b là NR^{4b} ,

X^c là NR^{4c} ,

R^{3a} là nguyên tử hydro,

R^{4b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{4c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{B6} là nguyên tử hydro,

R^{B7} là nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

[9] Hợp chất theo phương án [4], trong đó:

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên, trong đó:

X^a là N,

X^b là CHR^{3b} , và X^c là NR^{4c} , hoặc

X^b là NR^{4b} , và X^c là CHR^{3c} ,
 R^{3b} và R^{3c} là nguyên tử hydro,
 R^{4b} và R^{4c} là nguyên tử hydro, và
 R^{B6} là nguyên tử hydro,
 hoặc muối được dụng của nó.

[10] Hợp chất theo phương án [4], trong đó:

X^a là N, X^b là CHR^{3b} hoặc $C(=O)$, X^c là NR^{4c} ,
 R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, và
 R^{4c} là nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm xycloalkyl,
 hoặc muối được dụng của nó.

[11] Hợp chất theo phương án [4], trong đó:

X^a là N, X^b là CH_2 , X^c là NH, và
 R^{B6} là nguyên tử hydro,
 hoặc muối được dụng của nó.

[12] Hợp chất theo phương án [4], trong đó:

R^{B7} là nhóm xycloalkyl có thể được thế,
 trong đó phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo (trong đó nhóm alkylen có thể chứa trong

mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh),

trong đó nhóm dị vòng béo là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc thiomorpholinyl, và

gốc xycloalkyl của nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế từ xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc adamantyl, hoặc muối được dụng của nó.

[13] Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

3-[4-[(cis-3-hydroxytetrahydrofuran-4-yl)carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflometylphenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[trans-4-(N-metylcarbamoylmetyloxy)xyclohexyl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-clophenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[7-exo-9-endo)-9-hydroxy-3-oxabixyclo[3.3.1]nonan-7-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflometylphenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-[2-(metylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(2-xyano-5-pyridyl)-3-[4-[[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[trans-4-(4-hydroxypiperidino)xyclohexyl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-((R)-2-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[(3S)-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[cis-3-(dimetylamino) xyclohexyl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)metyl]piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[trans-4-(axetoamino) xyclohexyl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N,N-dimethylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]azetidin-3-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[trans-4-(N-methylcarbamoylemethoxy) xyclohexyl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflomethylphenyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[cis-3-(axetoamino) xyclohexyl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-clophenyl)-3-[(3S,4S)-4-[(cis-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N,N-dimethylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-clophenyl)-3-[4-[[1-(N,N-dimethylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-clophenyl)-3-[4-[(trans-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N-methylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-(N-methylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-clophenyl)-3-[4-[[1-(N-methylcarbamoylemethyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-clophenyl)-3-[4-[(3-methylbutanoyl)amino]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

5-(4-flophenyl)-3-[4-[[(2R)-4-methylmorpholyn-2-yl)methyl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

3-[4-[[1-(N-methylcarbamoylemethyl) piperidin-4-yl]carbamoylemethyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,

3-[4-[[2-(1,1-dioxothiomorholino) ethyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[trans-4-(dimethylamino) xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[(piperazin-1-yl)carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(dihydrobenzopyran-5-yl)-3-[4-(isopropylcarbamoylmethyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-(4-flophenyl) piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin, và
 5-(2-xyano-5-pyridyl)-3-[4-(isopropylcarbamoylmethyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 hoặc muối được dụng của nó.

Nếu hợp chất có công thức [I] theo sáng chế có nguyên tử cacbon trong công thức cấu tạo, có nhiều đồng phân lập thể trên cơ sở nguyên tử cacbon không đối xứng (tức là, đồng phân không đối quang, hoặc đồng phân đối ảnh). Tuy nhiên, bất kỳ chất đồng phân lập thể và bất kỳ hỗn hợp của chúng cũng được bao gồm trong sáng chế này.

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế bao gồm, ví dụ, hợp chất được đánh dấu phóng xạ (ví dụ, nó được đánh dấu bằng ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I , và nhóm tương tự) và dơteriium chuyển hóa của chúng.

[14] Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế đối với aldosteron synthetaza, và do đó nó hữu ích dùng để phòng ngừa hoặc điều trị nhiều bệnh và/hoặc tình trạng bệnh khác nhau do mức độ tăng của aldosteron và/hoặc việc dư hàm lượng aldosteron, hoặc cải thiện việc phòng ngừa các bệnh này. Những bệnh này bao gồm tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát (u tuyến thượng thận một bên hoặc hai bên, chứng tăng sản tuyến thượng thận một bên hoặc hai bên, canxinom tuyến thượng thận tạo ra aldosteron, tình trạng sản sinh dư aldosteron nhiều nốt sần hai bên tuyến thượng

thận, tình trạng sản sinh dư aldosteron phản ứng glucocorticoit, tình trạng sản sinh dư aldosteron do yếu tố gia đình, hoặc khối u sản sinh aldosteron sai vị trí), tình trạng sản sinh dư aldosteron thứ phát (bệnh cao huyết áp gây ra bởi sự tạo ra estrogen, bệnh cao huyết áp do mạch thận, bệnh cao huyết áp do mang thai, bệnh cao huyết áp ác tính, u tế bào ưa crôm, bệnh suy tim xung huyết, tình trạng dư aldosteron giả, bệnh gan mạn tính liên quan tới cổ trướng (bệnh xơ gan), việc dùng dược phẩm không phù hợp như thuốc nhuận tràng và thuốc lợi tiểu, hoặc tình trạng dư aldosteron liên quan đến hội chứng thận hư, hội chứng Bartter hoặc hội chứng Gitelman), bệnh cao huyết áp (bệnh cao huyết áp vô căn, bệnh cao huyết áp thứ phát (bệnh cao huyết áp do mạch thận, bệnh cao huyết áp do nhu mô thận, tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, u tế bào ưa crôm, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng Cushing, bệnh cao huyết áp do thuốc gây ra, chứng hẹp động mạch chủ, hoặc chứng tăng năng tuyến cận giáp), bệnh cao huyết áp kháng điều trị, bệnh cao huyết áp liên quan đến khoáng-corticoit), bệnh suy tim (bệnh suy tim xung huyết, suy năng thất trái, suy năng thất phải, rối loạn chức năng tâm thu, rối loạn chức năng tâm trương), bệnh cơ tim, chứng phì đại tim (chứng phì đại tâm thất trái), bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương hoại tử cơ tim, suy năng sau nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành, xơ hóa hoặc tổ chức lại cơ tim hoặc mạch máu (xơ hóa và tổ chức lại cơ tim bị gây ra bởi bệnh cao huyết áp và/hoặc rối loạn chức năng nội mô mạch), sự tái phát hẹp mạch, tình trạng dày thành mạch máu, bệnh xơ cứng động mạch, chứng thận suy (chứng thận suy mạn tính), rối loạn thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận (bệnh thận do đái tháo đường), sự giảm kali-huyết, bệnh béo phì, hội chứng chuyển hóa, hội chứng ngừng thở khi ngủ, bệnh vồng mạc (bệnh vồng mạc do đái tháo đường), bệnh gan, sự chuyển hóa lipid bất thường, sự tăng hoạt động thần kinh giao cảm, bệnh phù tự phát và/hoặc theo chu kỳ, bệnh đau đầu, chứng lo âu, rối loạn trầm cảm.

[15] Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [13] để sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, tình trạng sản sinh dư aldosteron thứ phát, bệnh cao huyết áp, bệnh

suy tim, bệnh cơ tim, chứng phì đại tim, bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương hoại tử cơ tim, suy năng sau nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch vành, xơ hóa hoặc tổ chức lại cơ tim hoặc mạch máu, sự tái phát hẹp mạch, tình trạng dày thành mạch máu, bệnh xơ cứng động mạch, rối loạn thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh xơ hóa thận, bệnh thận, sự giảm kali-huyết, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, hội chứng ngừng thở khi ngủ, bệnh vồng mạc, bệnh gan, bệnh phù tự phát và/hoặc theo chu kỳ, hoặc sự tăng hoạt động thần kinh giao cảm.

[16] Hợp chất để sử dụng theo phương án [15], trong đó bệnh cao huyết áp là bệnh cao huyết áp vô căn, bệnh cao huyết áp thứ phát, bệnh cao huyết áp kháng điều trị, hoặc bệnh cao huyết áp liên quan đến khoáng-corticoit.

[17] Hợp chất để sử dụng theo phương án [16], trong đó bệnh cao huyết áp thứ phát là bệnh cao huyết áp do mạch thận, bệnh cao huyết áp do nhu mô thận, tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, u tế bào ưa crôm, hội chứng ngừng thở khi ngủ, hội chứng Cushing, bệnh cao huyết áp do thuốc gây ra, chứng hẹp động mạch chủ, hoặc chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Cụ thể, hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó hữu ích dùng để phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, tình trạng sản sinh dư aldosteron thứ phát, bệnh cao huyết áp, bệnh suy tim, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh thận, hoặc bệnh vồng mạc.

Như được mô tả ở trên, hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế tốt đối với Cyp11B2, và kết quả nghiên cứu tác dụng ức chế đối với Cyp11B2 người theo phương pháp thử nghiệm đã được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 1 dưới đây, mỗi hợp chất của hợp chất có công thức [I] được mô tả trong phần ví dụ theo sáng chế này có giá trị IC_{50} là 100nM hoặc nhỏ hơn. Bên cạnh đó, hợp chất có công thức [I] theo sáng chế bao gồm hợp chất biểu hiện tính chọn lọc cao đối với Cyp11B2.

Ví dụ, giá trị IC_{50} (nM) của hợp chất được mô tả trong ví dụ 22 (tức là, tên hóa học là: 3-[4-[[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin) đối với Cyp11B2 người cao hơn 500 lần giá trị đối với Cyp11B1 người do tính chọn lọc cao đối với Cyp11B2 người.

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế có thể được áp dụng để sử dụng trong dược ở cả dạng tự do và dạng muối dược dụng của nó. Muối dược dụng bao gồm, ví dụ, muối vô cơ, ví dụ, hydroclorua, sulfat, phosphat hoặc hydrobromua, muối hữu cơ, ví dụ, axetat, fumarat, oxalat, xitrat, metansulfonat, benzensulfonat, muối tosylat hoặc maleat.

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó bao gồm bất kỳ muối trơ và phức của nó, cũng như solvat hoặc hydrat của nó.

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được dùng một mình qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, hoặc ở dạng dược phẩm chứa hợp chất và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng này có thể là chất mang thông thường trong lĩnh vực này, và bao gồm chất pha loãng, chất gắn kết (xi rô, gồm arabic, gelatin, sorbitol, tragacanth, polyvinylpyrrolidon), tá dược (lactoza, sucroza, tinh bột ngô, kali phosphat, sorbit, glyxin), chất làm trơn (magie stearat, talc, polyetylen glycol, silic oxit), chất gây rã (tinh bột khoai tây), và chất tạo ẩm (natri lauryl sulfat).

Dạng liều đối với dược phẩm này, không bị giới hạn ở một dạng cụ thể, và bao gồm dạng dược phẩm thông thường như dạng viên, dạng hạt, viên nang, dạng bột, dạng thuốc tiêm, dạng xông, và thuốc đạn.

Dạng liều của hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó thay đổi phụ thuộc vào phác đồ sử dụng, tuổi tác, thể trọng, tình trạng bệnh của bệnh nhân. Trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa, dạng liều thông thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10mg/kg/ngày, và tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg/ngày. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, dạng liều thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg/ngày, và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg/ngày.

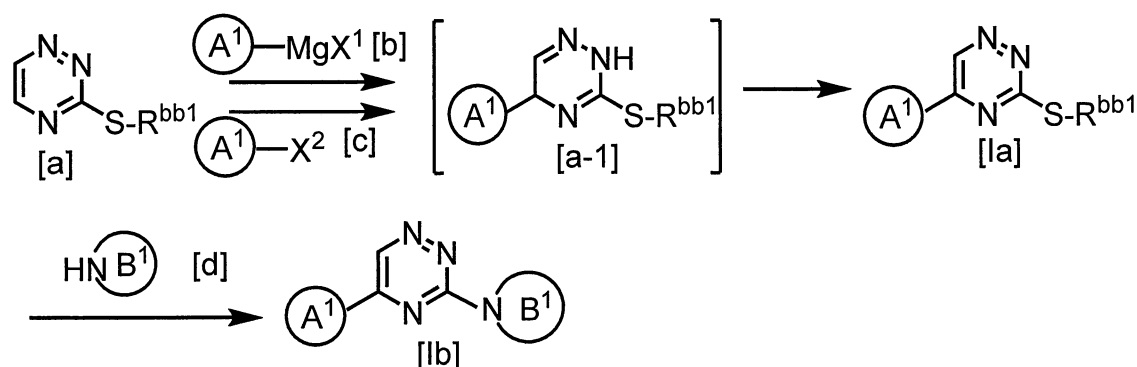
Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng một mình, hoặc dùng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác phụ thuộc vào bệnh cần được điều trị. Dược chất này bao gồm một hoặc hai hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) dược chất chống tăng huyết áp, ví dụ, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng thụ

thể angiotensin II, chất đối kháng canxi, chất phong bế β , chất phong bế α/β ; (2) chất lợi tiểu, ví dụ, chất lợi tiểu thiazit và chất lợi tiểu vòng thắt; (3) tác nhân điều trị bệnh suy tim, ví dụ, nitroglyxerin và chế phẩm từ cây thực địa; (4) tác nhân chống loạn nhịp, ví dụ, chất phong bế kênh Na; (5) tác nhân chống tăng lipid-huyết, ví dụ, chất ức chế HMG-CoA reductaza; (6) tác nhân chống tạo đông máu, ví dụ, chất ức chế đông tụ máu và tác nhân làm tan huyết khối; (7) tác nhân điều trị bệnh đái tháo đường/biến chứng của bệnh đái tháo đường, ví dụ, insulin, chất ức chế α -glucosidaza, tác nhân làm tăng kháng insulin, chất làm gia tăng tiết insulin, và chất ức chế aldose reductaza; (8) tác nhân chống bệnh béo phì; (9) tác nhân hóa trị liệu; và (10) tác nhân điều biến miễn dịch, ví dụ, chất chặn miễn dịch và chất làm tăng miễn dịch.

Hợp chất như được mô tả trong tài liệu này hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế theo quy trình dưới đây.

Quy trình tổng hợp A1

Công thức 16



[trong đó R^{bb1} là nhóm alkyl, X¹ là nguyên tử halogen, X² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, vòng B¹ là nhóm của công thức (B-4) nêu trên, và vòng A¹ có nghĩa như được xác định ở trên].

Hợp chất có công thức chung [Ib] là một hợp chất có công thức [I] mong muốn theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Trước tiên, hợp chất có công thức chung [Ia] được điều chế bằng phản ứng cộng ái nhân của hợp chất có công thức chung [a] với hợp chất có công thức chung [b], hoặc với hợp chất có công thức chung [c] với sự có mặt của hợp chất lithi hữu cơ, và sau đó, hợp chất thu được có công thức [a-1] được oxy hóa. Hợp

chất thu được có công thức [Ia] được phản ứng với hợp chất có công thức chung [d] hoặc muối của nó, và tùy ý sản phẩm thu được được chuyển hóa thành muối được dùng của nó để thu được hợp chất mong muốn [Ib] hoặc muối được dùng của nó.

Phản ứng cộng nucleophil giữa hợp chất [a] và [b] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo như hexan, hoặc hỗn hợp của chúng. Hàm lượng của hợp chất [b] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,2 đương lượng ứng với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ -78°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn nếu từ 0°C đến nhiệt độ phòng.

Phản ứng cộng nucleophil giữa hợp chất [a] và [c] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của hợp chất lithi hữu cơ theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, hydrocacbon béo như hexan, hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất lithi hữu cơ bao gồm n-butyllithi, và s-butyllithi. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [c] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,3 đến 1,5 đương lượng hợp chất [a]. Hàm lượng sử dụng của hợp chất lithi hữu cơ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn, nếu có thể nằm trong khoảng từ 1,2 đến 1,4 đương lượng so với hợp chất [a]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ -78°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn nếu từ -78 đến -40°C .

Phản ứng oxy hóa của hợp chất [a-1] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của tác nhân oxy hóa theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm như toluen, ete như dioxan, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, amit, ví dụ, N-metylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng. Tác nhân oxy hóa bao gồm, ví dụ, 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon (DDQ), và mangan dioxit. Hàm lượng được sử dụng của tác nhân oxy hóa có thể nằm trong khoảng từ 1,0

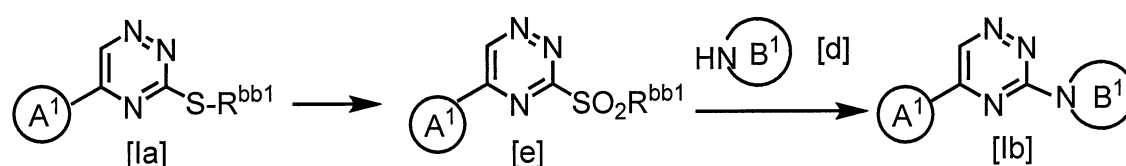
đến 1,5 đương lượng, tốt hơn, nếu là 1,2 đương lượng so với hợp chất [a-1]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Phản ứng của hợp chất [Ia] với hợp chất [d] hoặc muối của nó có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ. Muối với axit vô cơ chẳng hạn, ví dụ, hydroclorua và sulfat có thể được sử dụng ở dạng muối của hợp chất [d]. Dung môi này được yêu cầu không làm ảnh hưởng đến phản ứng, và bao gồm, ví dụ, amit, ví dụ, N-metylpyrrolidon, ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, dimetylsulfoxit, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu phản ứng này được tiến hành với sự có mặt của bazơ để đẩy nhanh phản ứng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, diisopropyletylamin, diazabixycloundecen, và natri cacbonat, và tốt hơn nếu là diisopropyletylamin.

Hàm lượng sử dụng của hợp chất [d] hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 7,0 đương lượng so với hợp chất [Ia]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 250°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 150 đến 240°C.

Quy trình tổng hợp A2

Công thức 17



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất [Ia] thành hợp chất [Ib], cũng có thể được tiến hành, ví dụ, theo cách sau đây.

Đầu tiên, hợp chất [Ia] được oxy hóa để thu được hợp chất có công thức chung [e]. Hợp chất này được phản ứng với hợp chất [d] hoặc muối của nó để thu được hợp chất, và tùy ý, hợp chất thu được được chuyển hóa thành muối được dùng của nó để thu được hợp chất mong muốn [Ib] hoặc muối được dùng của nó.

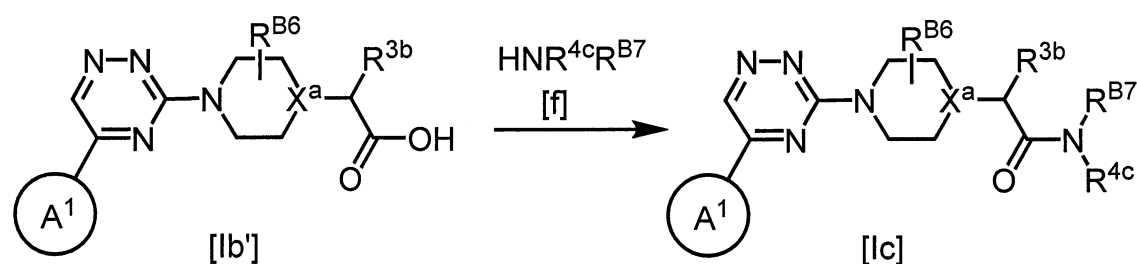
Phản ứng oxy hóa của hợp chất [Ia] có thể được tiến hành trong dung môi

thích hợp với sự có mặt của tác nhân oxy hóa theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, hydrocacbon béo được halogen hóa ví dụ, diclometan. Tác nhân oxy hóa bao gồm, ví dụ, axit m-cloperbenzoic (mCPBA - m-cloperbenzoic acid), kali permanganat, và oxon (Aldrich). Hàm lượng được sử dụng của tác nhân oxy hóa có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [Ia]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Phản ứng của hợp chất [e] và hợp chất [d] hoặc muối của nó có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp. Muối tương tự của hợp chất [d] như được mô tả trong quy trình tổng hợp A1 nêu trên có thể được sử dụng ở dạng muối của hợp chất [d]. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, hydrocacbon thơm như toluen, amit, ví dụ, dimetylformamit, axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu phản ứng này được tiến hành với sự có mặt của bazơ để đẩy nhanh phản ứng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, diisopropyletylamin, diazabicycloundecen, và natri cacbonat, và tốt hơn nếu là diisopropyletylamin. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [d] hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng so với hợp chất [e]. Phản ứng này có thể được tiến hành ở 0-100 °C, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Quy trình tổng hợp A3

Công thức 18



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

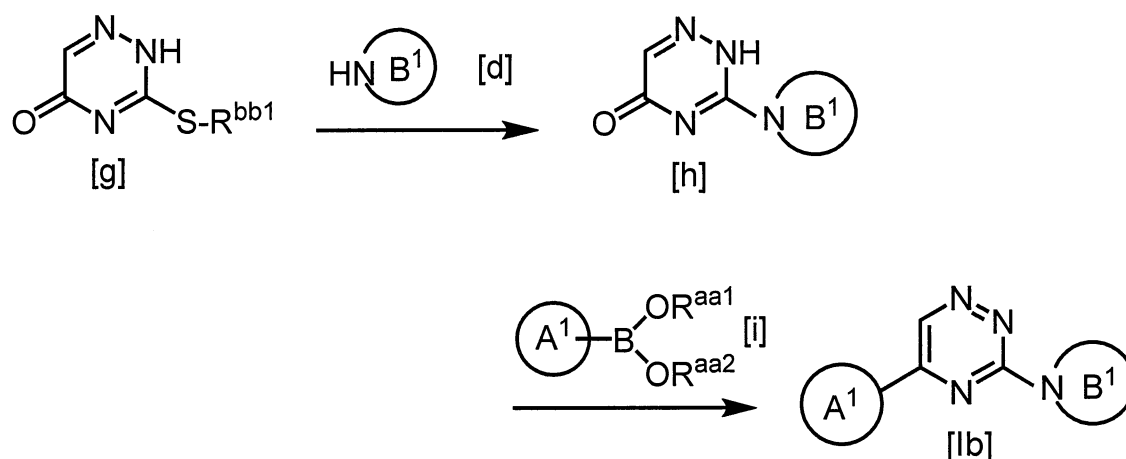
Hợp chất [Ic] mong muốn có thể được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất có công thức chung [Ib'] và hợp chất có công thức chung [f] hoặc

muối của nó.

Phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất có công thức chung [Ib'] và hợp chất có công thức chung [f] hoặc muối của nó có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ và bazơ theo phương pháp thông thường. Muối tương tự của hợp chất [d] như được mô tả trong quy trình tổng hợp A1 nêu trên có thể được sử dụng ở dạng muối của hợp chất [f]. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, amit, ví dụ, dimethylformamit, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, và hydrocacbon thơm như toluen, axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Tác nhân ngưng tụ bao gồm, ví dụ, o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (hATU), và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua. Bazơ này bao gồm, ví dụ, amin như diisopropyletylamin. Hàm lượng được sử dụng của tác nhân ngưng tụ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,2 đến 3,0 đương lượng so với hợp chất [Ib']. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 6,0 đương lượng so với hợp chất [Ib']. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Quy trình tổng hợp B

Công thức 19



trong đó R^{aa1} và R^{aa2} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, hoặc cả hai được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của

chúng để tạo ra nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ib] mong muốn cũng có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất có công thức chung [g] được phản ứng với hợp chất [d] hoặc muối của nó để thu được hợp chất có công thức chung [h]. Hợp chất [Ib] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [h] trải qua phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức chung [i].

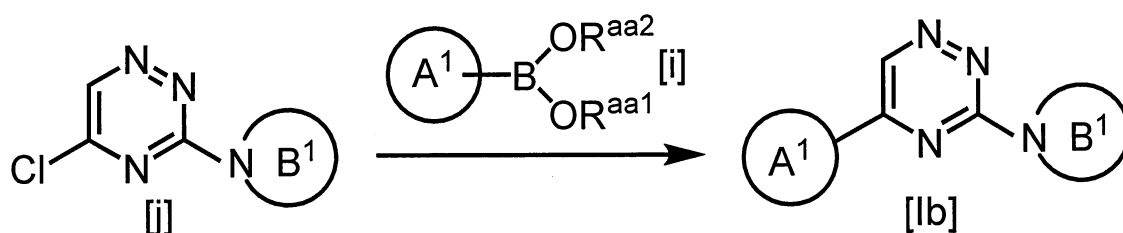
Phản ứng của hợp chất [g] và hợp chất [d] hoặc muối của nó có thể được thực hiện theo quy trình tương tự như quy trình của hợp chất [Ia] và hợp chất [d] hoặc muối của nó. Muối tương tự của hợp chất [d] như được mô tả trong quy trình tổng hợp A1 nêu trên có thể được sử dụng ở dạng muối của hợp chất [d].

Phản ứng liên hợp giữa hợp chất [h] và hợp chất [i] có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ, tác nhân ngưng tụ kiểu phospho, chất xúc tác paladi, và nước. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như dioxan, amit, ví dụ, dimethylformamit, hydrocacbon thơm như toluen, hoặc hỗn hợp của chúng. Tác nhân ngưng tụ kiểu phospho bao gồm, ví dụ, bromotris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PyBROP), và benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphoni (BOP). Bazơ này bao gồm, ví dụ, amin như triethylamin, cacbonat kim loại kiềm, ví dụ, natri cacbonat, và kali phosphat. Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, bis(triphenylphosphin)paladi clorua, tetrakis(triphenylphosphin)dipaladi, paladi axetat, và 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocenpaladi diclorua. Phối tử bao gồm, ví dụ, tri-*t*-butylphosphin, triphenylphosphin, và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen(xantphos). Hàm lượng sử dụng của tác nhân ngưng tụ kiểu phospho nêu trên có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 1,2 đến 1,5 đương lượng so với hợp chất [h]. Hàm lượng sử dụng của bazơ nêu trên có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 6,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 đương lượng so với hợp

chất [h]. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [i] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 đương lượng so với hợp chất [h]. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác paladi nêu trên có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,05 đương lượng so với hợp chất [h]. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 150°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C.

Quy trình tổng hợp C1

Công thức 20



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

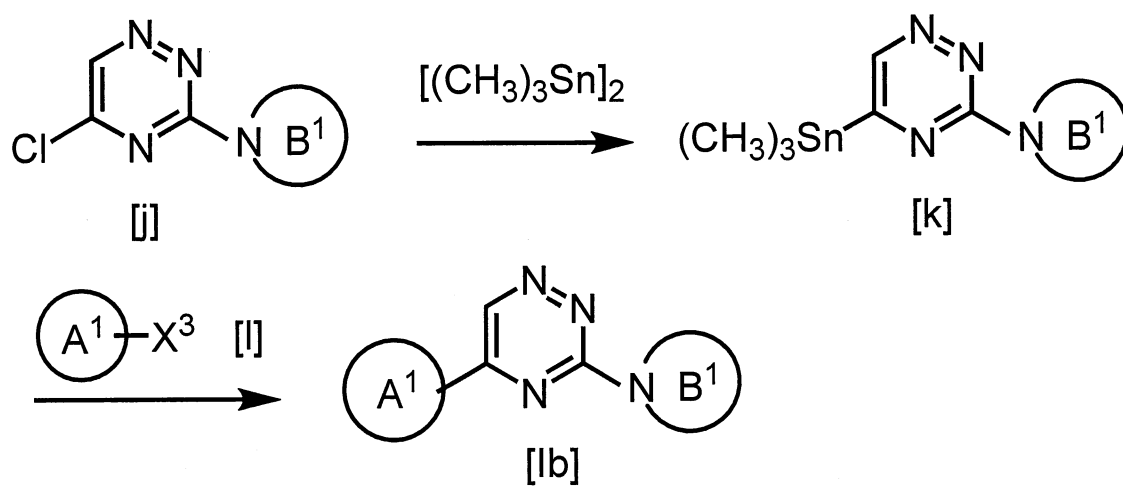
Hợp chất [Ib] mong muốn cũng có thể được điều chế, ví dụ, bằng phản ứng liên hợp giữa hợp chất có công thức chung [j] và hợp chất [i].

Phản ứng liên hợp giữa hợp chất [j] và hợp chất [i] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, amit, ví dụ, dimetylformamit, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi và bis(triphenylphosphin)paladi clorua. Bazơ này bao gồm, ví dụ, cacbonat kim loại kiềm như xesi cacbonat và kali phosphat. Phối tử này bao gồm, ví dụ, tri(tert-butyl) phosphin, và phosphin bậc ba như triphenylphosphin. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [i] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,5 đương lượng so với hợp chất [j]. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác paladi có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,05 đương lượng so với hợp chất [j]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm

trong khoảng từ 2,0 đến 6,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 đương lượng so với hợp chất [j]. Hàm lượng sử dụng của phối tử này có thể nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,1 đương lượng so với hợp chất [j]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 200°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 150°C.

Quy trình tổng hợp C2

Công thức 21



trong đó X^3 là nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử brom), và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ib] mong muốn cũng có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất [j] được chuyển hóa thành hợp chất thiếc của hợp chất có công thức [k]. Sau đó, hợp chất [Ib] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [k] trải qua phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức chung [I].

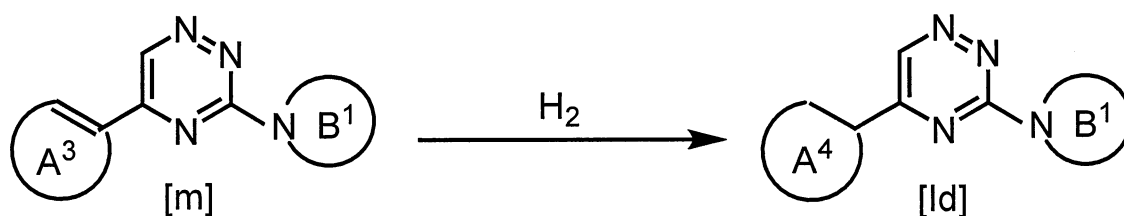
Phản ứng để thu được hợp chất [k] từ hợp chất [j] có thể được thực hiện bằng cách phản ứng hợp chất [j] với bis(trimethyltin) trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như dioxan, hydrocacbon thơm như toluen, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)dipaladi, và bis(triphenylphosphin)paladi clorua. Hàm lượng sử dụng bis(trimethyltin) có

thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,0 đương lượng so với hợp chất [j]. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác paladi có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,03 đương lượng so với hợp chất [j]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150°C, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C.

Phản ứng liên hợp giữa hợp chất [k] và hợp chất [l] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như dioxan, hydrocacbon thơm như toluen, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)dipaladi, và bis(triphenylphosphin)paladi clorua. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [l] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 đương lượng so với hợp chất [k]. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác paladi có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,1 đương lượng so với hợp chất [k]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150°C, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C.

Quy trình tổng hợp C3

Công thức 22



trong đó vòng A³ là nhóm xycloalkenyl có thể được thế, vòng A⁴ là nhóm xycloalkyl có thể được thế, và các ký hiệu có nghĩa tương tự như được xác định ở trên.

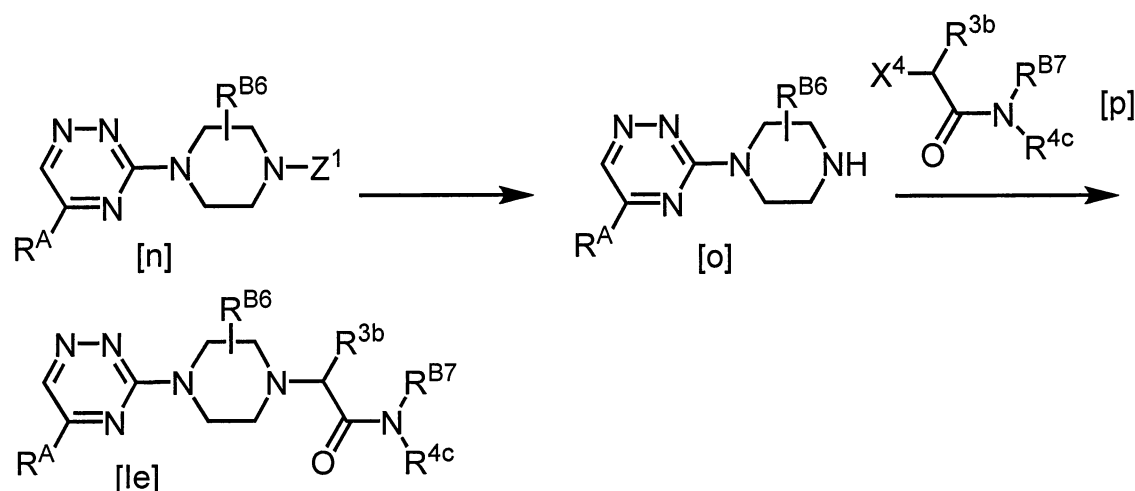
Hợp chất [ld] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức chung [m] trải qua phản ứng khử xúc tác.

Phản ứng khử xúc tác của hợp chất [m] có thể được tiến hành trong dung

môi thích hợp với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác trong môi trường khí hydro theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, rượu như metanol, các este như ethyl axetat, ete như tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác này bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi/cacbon. Bazơ này bao gồm, ví dụ, amin như triethylamin. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác có thể nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,0, tốt hơn nếu là 0,3 theo tỷ lệ trọng lượng so với hợp chất [m]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 10, tốt hơn nếu là 5 theo tỷ lệ thể tích/trọng lượng so với hợp chất [m]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Quy trình tổng hợp C4

Công thức 23



trong đó Z^1 là nhóm bảo vệ của nhóm amino (ví dụ, nhóm alkoxycarbonyl như nhóm tert-butoxycarbonyl), X^4 là nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, và nguyên tử brom), và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ie] mong muốn có thể được điều chế theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất có công thức chung [n] được loại bảo vệ để thu được hợp chất có công thức chung [o]. Hợp chất [Ie] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [o] phản ứng thế với hợp chất có công thức chung [p].

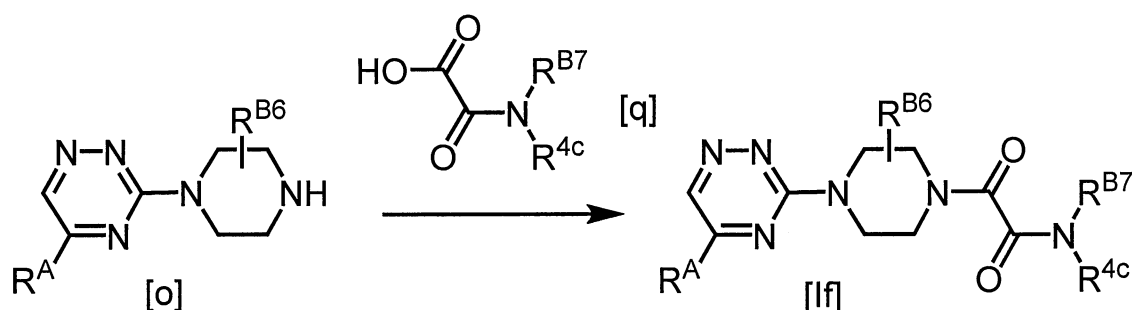
Phản ứng loại bảo vệ của hợp chất [n] để thu được hợp chất [o] có thể được thực hiện bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ theo phương pháp thông thường tùy

thuộc vào loại nhóm bảo vệ Z^1 nêu trên. Ví dụ, khi Z^1 là nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm bảo vệ nêu trên có thể được loại bỏ bằng cách cho hợp chất [n] phản ứng với axit trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như ethyl axetat, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, rượu như metanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Axit này bao gồm, ví dụ, axit clohydric, và axit trifloaxetic.

Phản ứng thế của hợp chất [o] và hợp chất [p] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, các nitril như axetonitril, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat, amin hữu cơ như trietylamin. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [p] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [o]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [o]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 100°C , tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C .

Quy trình tổng hợp C5

Công thức 24



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

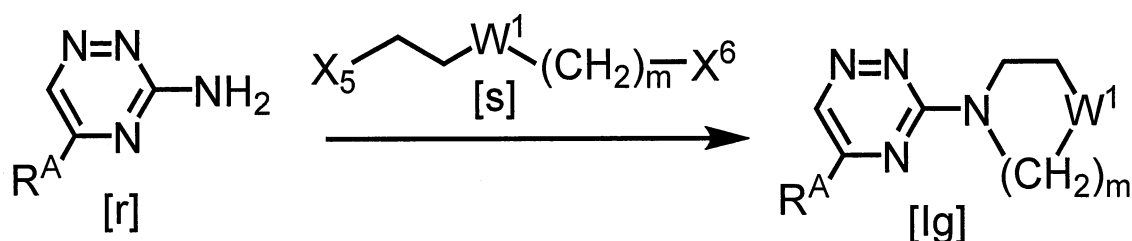
Hợp chất [If] mong muốn có thể được điều chế bằng cách phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất [o] và hợp chất [q].

Sự ngưng tụ này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có

mặt của tác nhân ngưng tụ và bazơ theo phương pháp thông thường. Dung môi, tác nhân ngưng tụ, bazơ, nhiệt độ phản ứng có thể được sử dụng trong các điều kiện tương tự như đối với quy trình tổng hợp A3.

Quy trình tổng hợp D

Công thức 25



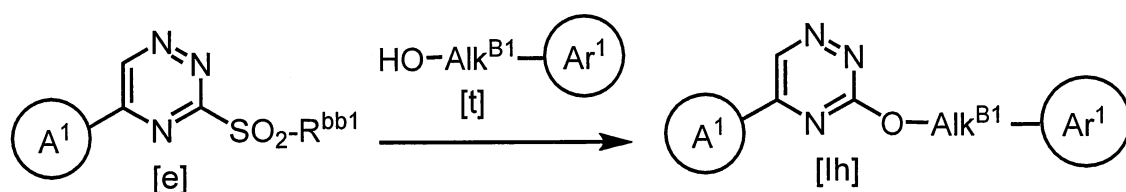
trong đó W^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, mỗi nhóm X^5 và X^6 là nhóm rời chuyển (ví dụ, nhóm p-toluensulfonyloxy), m là số nguyên là 2 hoặc 3, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [lg] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức chung [r] phản ứng với hợp chất có công thức chung [s].

Phản ứng của hợp chất [r] và hợp chất [s] có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, amit, ví dụ, dimetylformamit, ete như tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [s] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,0 đương lượng so với hợp chất [r]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 2,5 đương lượng so với hợp chất [r]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 100°C , tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C .

Quy trình tổng hợp E

Công thức 26



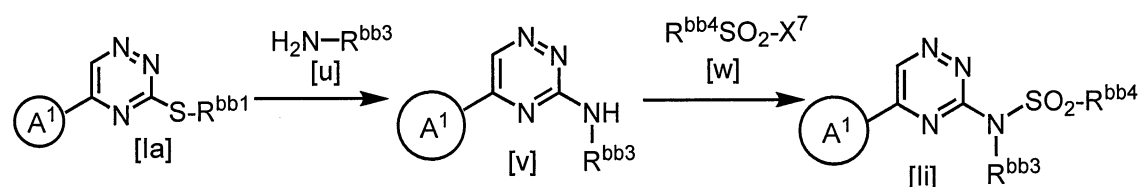
trong đó $\text{Alk}^{\text{B}1}$ là nhóm metyl, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ih] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [e] phản ứng với hợp chất có công thức chung [t].

Phản ứng của hợp chất [e] và hợp chất [t] có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, và n-butyllithi. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [t] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,1 đến 2,0 đương lượng so với hợp chất [e]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,1 đến 1,5 đương lượng so với hợp chất [e]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Quy trình tổng hợp F1

Công thức 27



trong đó $\text{R}^{\text{bb}3}$ là nhóm alkyl có thể được thế, $\text{R}^{\text{bb}4}$ là nhóm alkyl, X^7 là phần dư phản ứng (ví dụ, nguyên tử halogen như nguyên tử clo), và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ii] có thể được điều chế theo quy trình dưới đây.

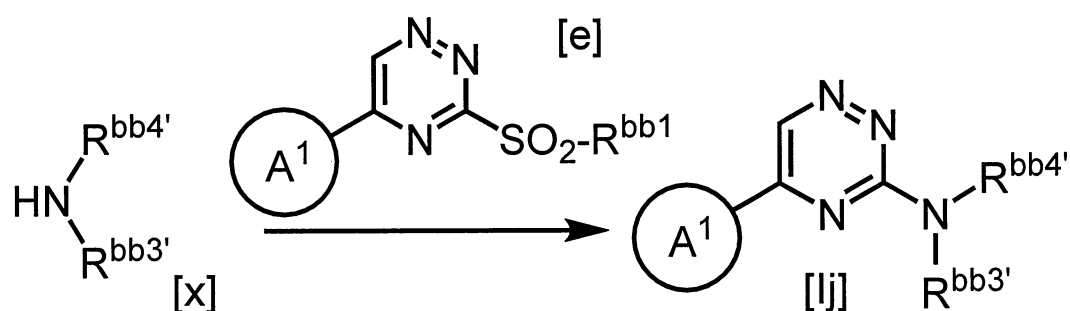
Đầu tiên, hợp chất [Ia] được phản ứng với hợp chất có công thức chung [u] để thu được hợp chất có công thức chung [v]. Hợp chất [Ii] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [v] trải qua phản ứng sulfonat hóa với hợp chất có công thức chung [w].

Phản ứng của hợp chất [Ia] và hợp chất [u] hoặc muối của nó có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ. Muối với axit vô cơ chẳng hạn hydroclorua và hydrosulfat có thể được sử dụng ở dạng muối của hợp chất [u]. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, amit, ví dụ, N-methylpyrrolidon, ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, dimethylsulfoxit, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu phản ứng này được tiến hành với sự có mặt của bazơ để đẩy nhanh phản ứng. Bazơ này bao gồm diisopropyletylamin, diazabicycloundecen, và natri cacbonat, và tốt hơn nếu là diisopropyletylamin. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [u] hoặc muối của nó có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 2,0 đến 7,0 đương lượng so với hợp chất [Ia]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 250°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 150 đến 240°C.

Phản ứng của hợp chất [v] và hợp chất [w] có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, amit, ví dụ, dimethylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, hydrua kim loại kiềm như natri hydrua, n-butyllithi, và lithidiisopropylamit. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [w] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [v]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,5 đương lượng so với hợp chất [v]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Quy trình tổng hợp F2

Công thức 28



trong đó $R^{bb3'}$ là nhóm alkylsulfonyl có thể được thế, và $R^{bb4'}$ là nhóm alkyl có thể được thế, hoặc

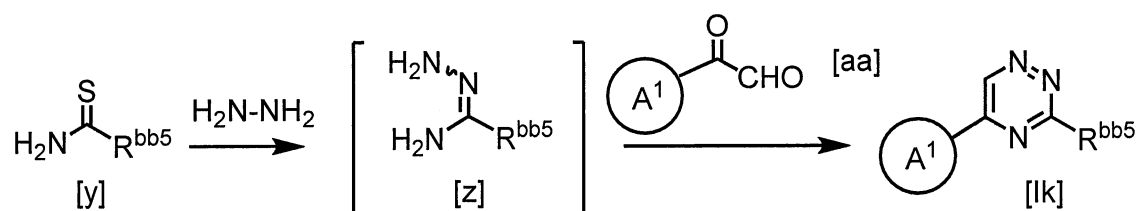
$R^{bb3'}$ là nhóm alkyl được thay thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và $R^{bb4'}$ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [lj] mong muốn có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất [e] phản ứng với hợp chất có công thức chung [x].

Phản ứng của hợp chất [e] và hợp chất [x] có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Phản ứng chuyển hóa này có thể được thực hiện theo phương pháp tương tự như phương pháp từ hợp chất [v] chuyển thành hợp chất [li] mong muốn.

Quy trình tổng hợp G1

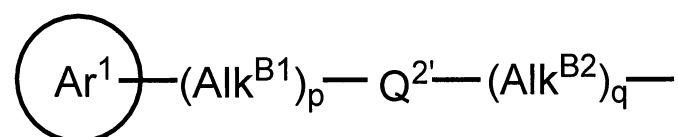
Công thức 29



trong đó R^{bb5} là:

- (1) nhóm xycloalkyl một vòng,
- (2) nhóm có công thức:

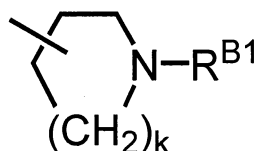
Công thức 30



trong đó vòng Ar^1 là nhóm aryl có thể được thế, Alk^{B1} và Alk^{B2} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nhóm metylen, $\text{Q}^{2'}$ là nguyên tử oxy hoặc liên kết đơn, mỗi p và q độc lập là 0 hoặc 1, và $p+q$ là 1 hoặc 2 hoặc

(3) nhóm có công thức dưới đây:

Công thức 31



, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ik] mong muốn có thể được điều chế theo quy trình dưới đây.

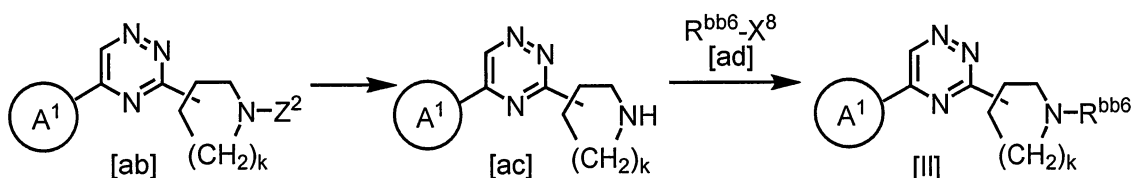
Đầu tiên, hợp chất có công thức chung [y] được phản ứng với hydrazin hoặc hydrat của chúng để thu được hợp chất có công thức chung [z]. Sau đó, hợp chất này được phản ứng với hợp chất có công thức chung [aa] để thu được hợp chất mong muốn [Ik].

Phản ứng của hợp chất [y] và hydrazin hoặc hydrat của chúng có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, rượu như metanol và etanol, ete như tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Hàm lượng sử dụng của hydrazin có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,0 đương lượng so với hợp chất [y]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng.

Phản ứng của hợp chất [z] và hợp chất [aa] có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, rượu như etanol, ete như tetrahydrofuran, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [aa] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,1 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,0 đương lượng so với hợp chất [z]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0 đến 100°C , tốt hơn nếu ở 60°C .

Quy trình tổng hợp G2

Công thức 32



trong đó R^{bb6} là nhóm heteroaryl, Z^2 là nhóm bảo vệ của nhóm amino (ví dụ, nhóm alkoxycarbonyl như nhóm tert-butoxycarbonyl), X^8 là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [II] mong muốn có thể được điều chế theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất có công thức chung [ab] được loại bảo vệ để thu được hợp chất có công thức chung [ac]. Sau đó, hợp chất [II] mong muốn có thể thu được bằng cách cho hợp chất [ac] thu được trải qua phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức chung [ad].

Việc loại bảo vệ hợp chất [ab] có thể được thực hiện theo phương pháp tương tự phương pháp của hợp chất [n]

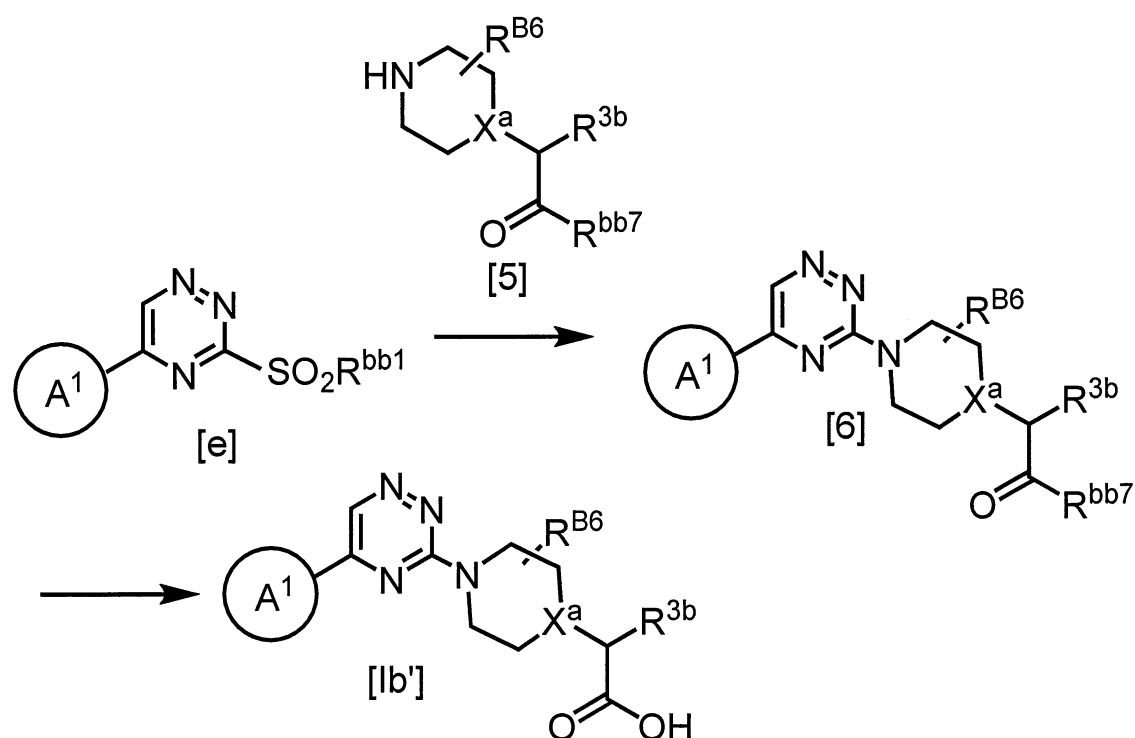
Phản ứng liên hợp giữa hợp chất [ac] và hợp chất [ad] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm như toluen, rượu như t-butanol, ete như tetrahydrofuran, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi và paladi axetat. Bazơ này bao gồm, ví dụ, alkoxy kim loại kiềm như tert-butoxynatri, xesi cacbonat, và kali phosphat. Phối tử bao gồm, ví dụ, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen(xantphos) và 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [ac] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,4 đương lượng so với hợp chất [ab]. Hàm lượng sử dụng của chất xúc tác paladi có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,04 đương lượng so với hợp chất [ab]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,5 đương lượng so với hợp chất [ab]. Hàm lượng sử dụng của phối tử

này có thể nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,3 đương lượng, tốt hơn nếu là 0,12 đương lượng so với hợp chất [ab]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150°C, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 80 đến 120°C.

Hợp chất ban đầu để điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp đã biết hoặc theo phương pháp dưới đây.

Phương pháp điều chế hợp chất ban đầu (a)

Công thức 33



trong đó R^{bb7} là nhóm alkoxy, và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ib'] được sử dụng trong quy trình tổng hợp A3 nêu trên có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất [6] thu được bằng cách cho hợp chất [e] trải qua phản ứng thế với hợp chất [5]. Sau đó, hợp chất [Ib'] có thể thu được bằng cách thủy phân hợp chất này.

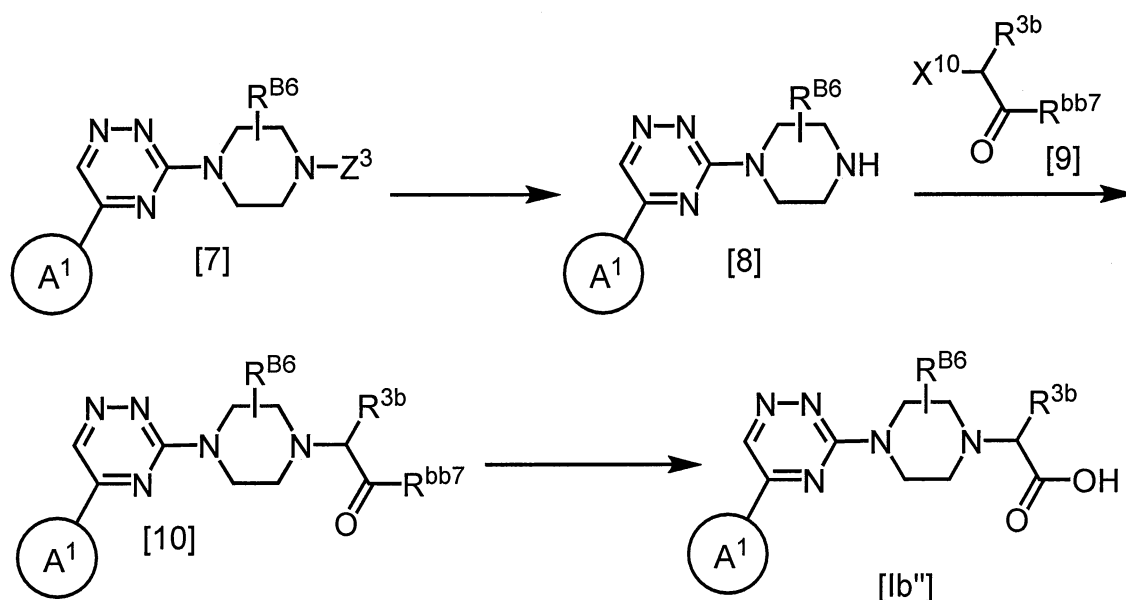
Phản ứng thế của hợp chất [e] và hợp chất [5] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng bao gồm, ví dụ, amit, ví dụ, dimetylformamit, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon béo được halogen hóa như clorofom, hydrocacbon

thơm như toluen, axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [5] so với hợp chất [e] có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,5 đương lượng.

Sự thủy phân hợp chất [6] để thu được hợp chất [Ib'] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ và nước theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, rượu như etanol, và ete như tetrahydrofuran. Bazơ này bao gồm, ví dụ, hydroxit kim loại kiềm như natri hydroxit. Phản ứng này có thể được tiến hành từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [6].

Phương pháp điều chế hợp chất bắt đầu (b):

Công thức 34



trong đó Z³ là nhóm bảo vệ của nhóm amino (ví dụ, nhóm alkoxycarbonyl như nhóm tert-butoxycarbonyl), X¹⁰ là nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo và nguyên tử brom), và các ký hiệu khác có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [Ib''] có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, nhóm bảo vệ được loại bỏ từ hợp chất [7] để thu được hợp chất [8]. Sau đó, hợp chất này được trải qua phản ứng thế bằng hợp chất [9] để thu

được hợp chất [10]. Sau đó, hợp chất [Ib''] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [10] trải qua bước thủy phân.

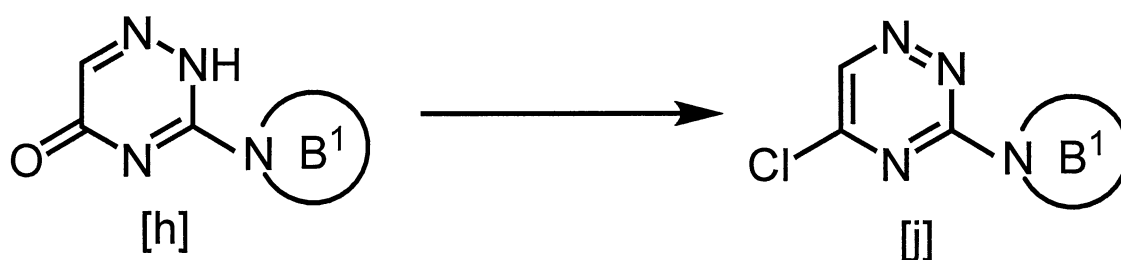
Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất (Z^3) từ hợp chất [7] có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phương pháp tương tự phương pháp đối với nhóm bảo vệ từ hợp chất [n].

Phản ứng thế của hợp chất [8] và hợp chất [9] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ theo phương pháp thông thường. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, nitril như axetonitril, ete như tetrahydrofuran, amit, ví dụ, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat và amin hữu cơ như diisopropyletylamin. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [9] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,5 đương lượng so với hợp chất [8]. Hàm lượng được sử dụng của bazơ có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 2,0 đương lượng so với hợp chất [8]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 100°C , tốt hơn, nếu ở nhiệt độ phòng -60°C .

Việc thủy phân hợp chất [10] để thu được hợp chất [Ib''] có thể được thực hiện theo phương pháp tương tự phương pháp của hợp chất [6] để thu được hợp chất [Ib'].

Phương pháp điều chế hợp chất ban đầu (c)

Công thức 35



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

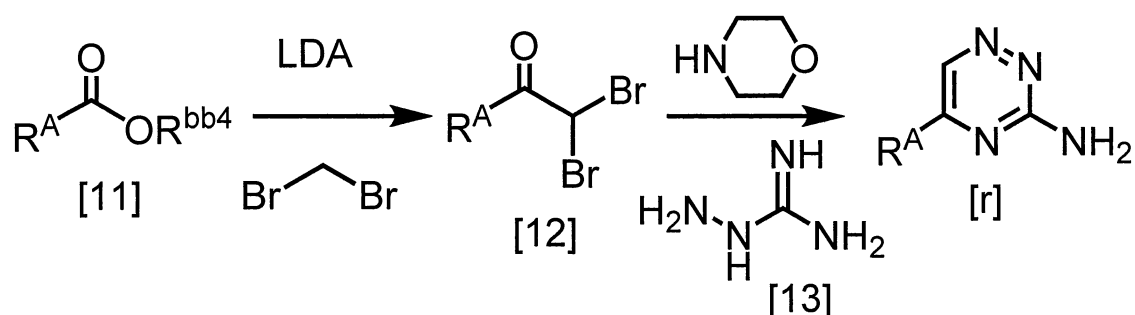
Hợp chất [j] được dùng trong quy trình tổng hợp C1 và C2 nêu trên có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách clo hóa hợp chất [h].

Phản ứng clo hóa hợp chất [h] để thu được hợp chất [j] có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho hợp chất [h] phản ứng với chất cho clo trong dung

môi thích hợp với sự có mặt hoặc không có mặt của phối tử. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như dioxan, hydrocacbon béo được halogen hóa ví dụ, diclometan, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất cho clo bao gồm, ví dụ, N-closuxinimit (NCS: N-closuxinimit) và phospho oxyclorea. Phối tử này bao gồm, ví dụ, phosphin bậc ba như triphenylphosphin. Hàm lượng sử dụng của chất cho clo có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0 đương lượng so với hợp chất [h]. Hàm lượng sử dụng của phối tử này có thể nằm trong khoảng từ 2,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0 đương lượng so với hợp chất [h]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 150°C, tốt hơn nếu ở 100°C.

Phương pháp điều chế hợp chất ban đầu (d)

Công thức 36



trong đó các ký hiệu có nghĩa như được xác định ở trên.

Hợp chất [r] được sử dụng trong quy trình tổng hợp D nêu trên có thể được điều chế, ví dụ, theo quy trình dưới đây.

Đầu tiên, hợp chất [11] được phản ứng với metylen bromua để thu được hợp chất [12]. Hợp chất [r] này có thể thu được bằng cách cho hợp chất [12] thu được phản ứng với morpholin và hợp chất [13] hoặc hydrat của chúng.

Phản ứng của hợp chất [11] và metylen bromua có thể được thực hiện, ví dụ, trong dung môi thích hợp với sự có mặt của bazơ. Dung môi này, không làm cản trở phản ứng, bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, hydrocacbon thơm như toluen, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, lithi diisopropylamit. Phản ứng này có thể được tiến hành từ -78 đến -50°C, tốt hơn

nếu ở -78°C .

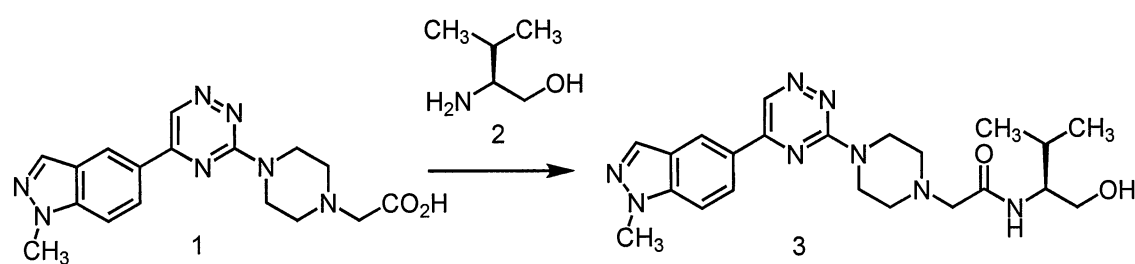
Phản ứng của hợp chất [12] với morpholin và hợp chất [13] có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp với sự có mặt của axit. Dung môi này được yêu cầu không làm ảnh hưởng đến phản ứng, và bao gồm, ví dụ, ete như tetrahydrofuran, rượu như metanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Axit bao gồm, ví dụ, axit axetic. Hàm lượng sử dụng của morpholin có thể nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10 đương lượng, tốt hơn nếu là 4,2 đương lượng so với hợp chất [12]. Hàm lượng sử dụng của hợp chất [13] có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,2 đương lượng, tốt hơn nếu là 1,0 đương lượng so với hợp chất [12]. Hàm lượng sử dụng của axit có thể nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,0 đương lượng, tốt hơn nếu là 3,0 đương lượng so với hợp chất [12]. Phản ứng này có thể được tiến hành từ nhiệt độ phòng đến 100°C , tốt hơn nếu ở 70°C .

Trong bản mô tả này, THF là tetrahydrofuran, và DMF là dimethylformamit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (Phương pháp A)

Công thức 37



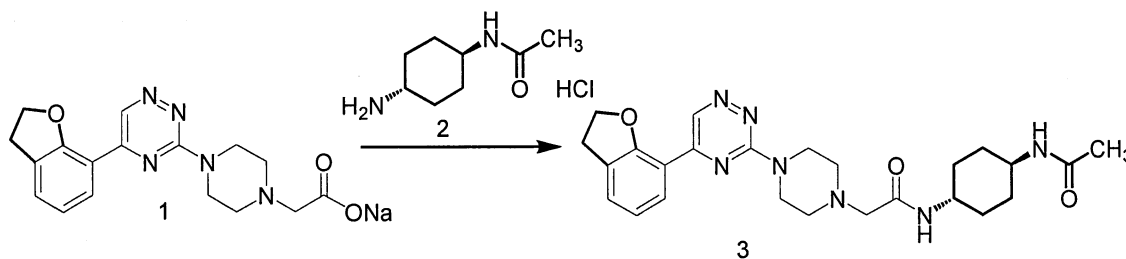
Hợp chất 1 (200mg) và hợp chất 2 (117mg) được tạo huyền phù trong DMF (2 mL). Diisopropyletylamin (197 μL) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (323mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5). Phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù

và được rửa trong dung môi hỗn hợp của ethyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được 3-[4-[(S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)-1,2,4-triazin (158mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 439 [M+H]⁺

Ví dụ 2 (Phương pháp B)

Công thức 38



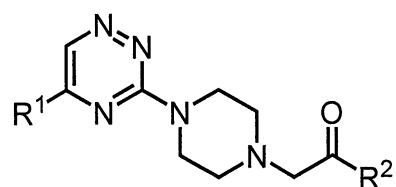
Hợp chất 1 (100mg) và hợp chất 2 (80mg) được tạo huyền phù trong DMF (3 mL). Diisopropylethylamin (193 μ L) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (125 mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và phần kết tủa được lọc. Tinh thể thô thu được được tạo huyền phù và được rửa trong ethyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được 3-[4-[[trans-4-(axetoamino) xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(dihydrobenzopyran-7-yl)-1,2,4-triazin (53 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 480 [M+H]⁺

Ví dụ 3-121

Hợp chất ban đầu tương ứng được phản ứng theo phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 hoặc 2 nêu trên để thu được hợp chất như được mô tả trong các bảng từ 1 đến 12 dưới đây. Tuy nhiên, "*" được gắn vào số các ví dụ để chỉ hợp chất của ví dụ đã nêu được điều chế theo phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 1. Không có "*" có nghĩa là hợp chất được điều chế theo phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 2.

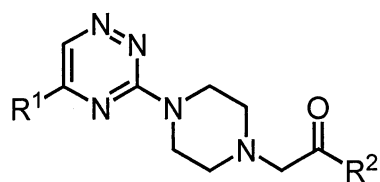
Công thức 39



Bảng 1

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
3			495 [M+H] ⁺ APCI	
4*			549/551 [M+H] ⁺ APCI	
5			478 [M+H] ⁺ APCI	
6			437 [M+H] ⁺ ESI	
7*			407 [M+H] ⁺ APCI	HCl
8*			425 [M+H] ⁺ APCI	
9*			425 [M+H] ⁺ APCI	
10*			399 [M+H] ⁺ APCI	
11*			397 [M+H] ⁺ APCI	

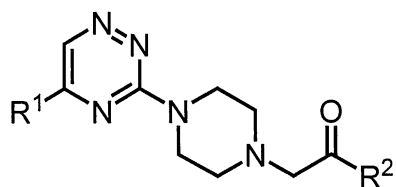
Công thức 40



Bảng 2

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms
12*			426 [M+H] ⁺ APCI
13*			399 [M+H] ⁺ APCI
14			453 [M+H] ⁺ APCI
15			453 [M+H] ⁺ APCI
16			453 [M+H] ⁺ APCI
17			454 [M+H] ⁺ APCI
18			458/460 [M+H] ⁺ APCI
19*			465 [M+H] ⁺ APCI
20*			469 [M+H] ⁺ APCI
21*			493 [M+H] ⁺ APCI

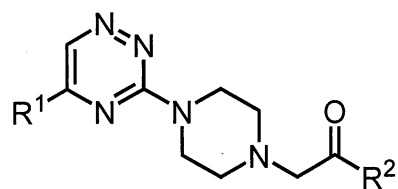
Công thức 41



Bảng 3

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	S _e Muối
22			442 [M+H] ⁺ APCI	
23			442/444 [M+H] ⁺ ESI	
24*			454 [M+H] ⁺ APCI	
25			456/458 [M+H] ⁺ APCI 3HCl	
26			513/515 [M+H] ⁺ APCI	
27			465/467 [M+H] ⁺ APCI	
28			484 [M+H] ⁺ APCI	
29*			438 [M+H] ⁺ ESI	
30*			468 [M+H] ⁺ APCI	
31			479 [M+H] ⁺ APCI	

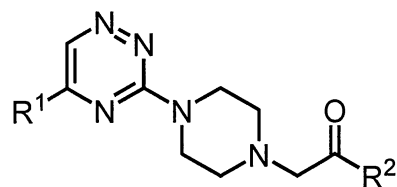
Công thức 42



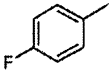
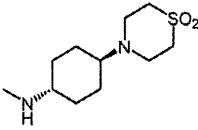
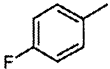
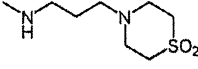
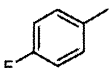
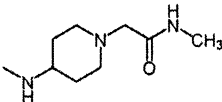
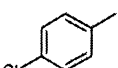
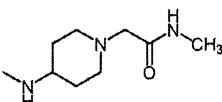
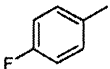
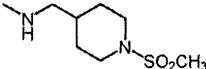
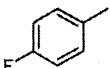
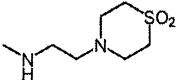
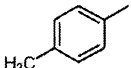
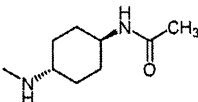
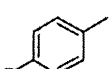
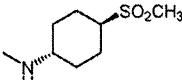
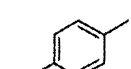
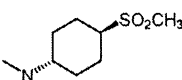
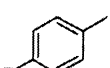
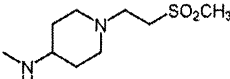
Bảng 4

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms
32			458 [M+H] ⁺ APCI
33			457 [M+H] ⁺ APCI
34			501/503 [M+H] ⁺ APCI
35*			547/549 [M+H] ⁺ APCI
36*			480 [M+H] ⁺ APCI
37			470 [M+H] ⁺ APCI
38			527 [M+H] ⁺ ESI
39			470 [M+H] ⁺ APCI
40			456 [M+H] ⁺ ESI
41			472/474 [M+H] ⁺ ESI

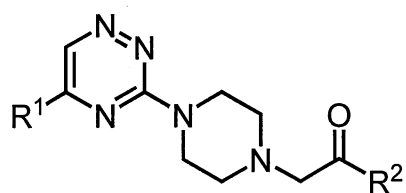
Công thức 43



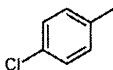
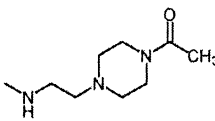
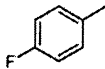
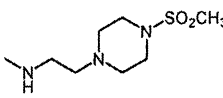
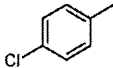
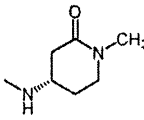
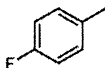
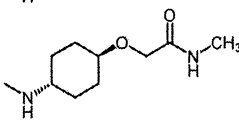
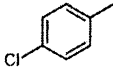
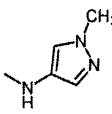
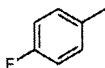
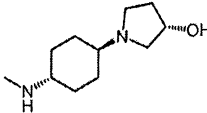
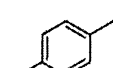
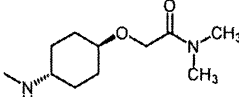
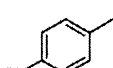
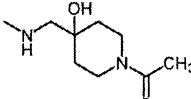
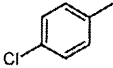
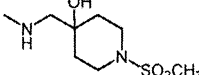
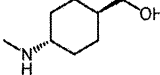
Bảng 5

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
42			532 [M+H] ⁺ ESI	
43			492 [M+H] ⁺ APCI	
44			471 [M+H] ⁺ ESI	
45			487/489 [M+H] ⁺ ESI	
46			492 [M+H] ⁺ ESI	
47			478 [M+H] ⁺ APCI	
48			452 [M+H] ⁺ APCI	
49			477 [M+H] ⁺ APCI	
50			473 [M+H] ⁺ APCI	
51			506 [M+H] ⁺ APCI	

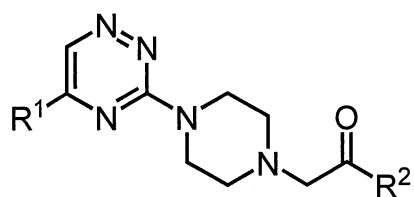
Công thức 44



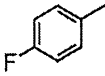
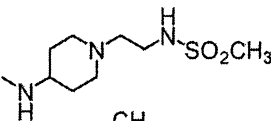
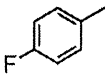
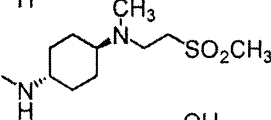
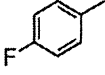
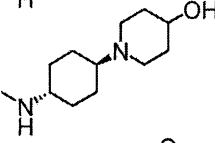
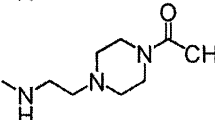
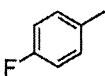
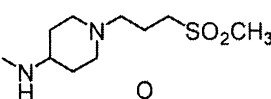
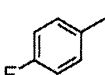
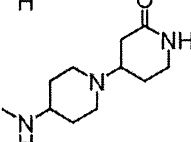
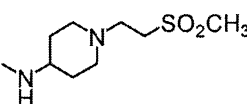
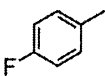
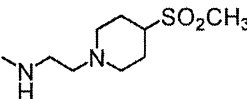
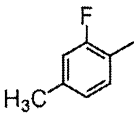
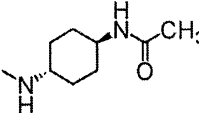
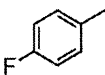
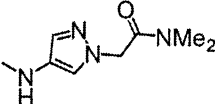
Bảng 6

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
52			487/489 [M+H] ⁺ APCI	
53			507 [M+H] ⁺ APCI	
54			444/446 [M+H] ⁺ APCI	
55			486 [M+H] ⁺ ESI	
56			413/415 [M+H] ⁺ APCI	
57			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
58			516/518 [M+H] ⁺ APCI	
59			488/490 [M+H] ⁺ APCI	
60			524/526 [M+H] ⁺ APCI	
61*			425 [M+H] ⁺ APCI	

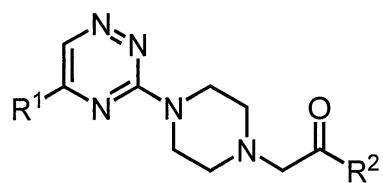
Công thức 45



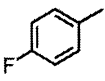
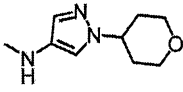
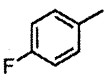
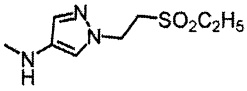
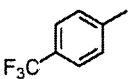
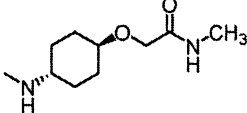
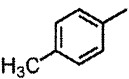
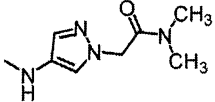
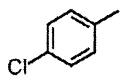
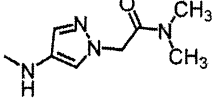
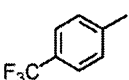
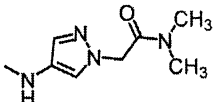
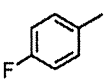
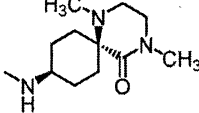
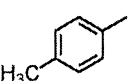
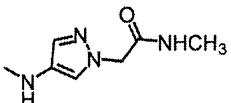
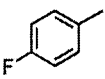
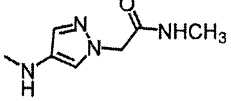
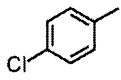
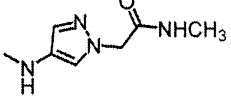
Bảng 7

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
62			521 [M+H] ⁺ APCI	
63			534 [M+H] ⁺ ESI	
64			498 [M+H] ⁺ APCI	2 HCl
65*			467 [M+H] ⁺ ESI	
66			520 [M+H] ⁺ APCI	
67			497 [M+H] ⁺ APCI	
68*			502 [M+H] ⁺ APCI	
69			506 [M+H] ⁺ ESI	
70			470 [M+H] ⁺ ESI	
71			468 [M+H] ⁺ APCI	

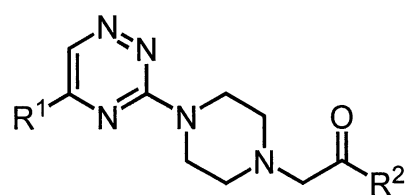
Công thức 46



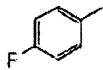
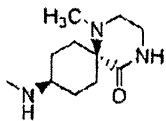
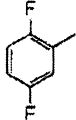
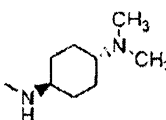
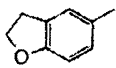
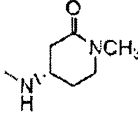
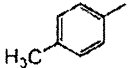
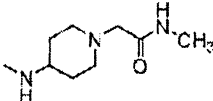
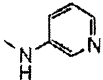
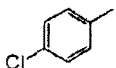
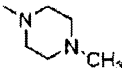
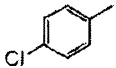
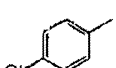
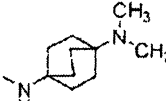
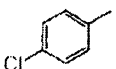
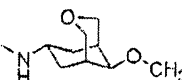
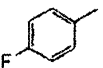
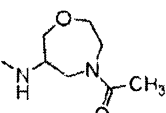
Bảng 8

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms
72			467 [M+H] ⁺ APCI
73			503 [M+H] ⁺ APCI
74			536 [M+H] ⁺ APCI
75			464 [M+H] ⁺ APCI
76			484 [M+H] ⁺ APCI
77			518 [M+H] ⁺ APCI
78			511 [M+H] ⁺ APCI
79			450 [M+H] ⁺ APCI
80			454 [M+H] ⁺ APCI
81			470/472 [M+H] ⁺ APCI

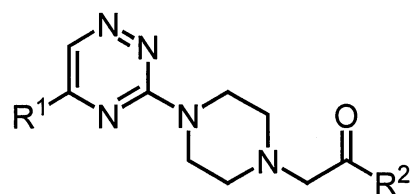
Công thức 47



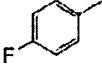
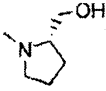
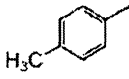
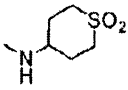
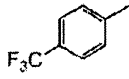
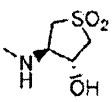
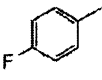
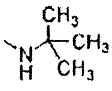
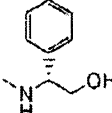
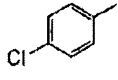
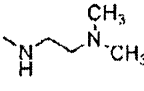
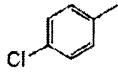
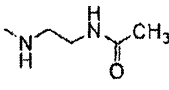
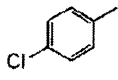
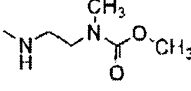
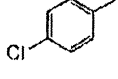
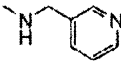
Bảng 9

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms
82			497 [M+H] ⁺ APCI
83*			460 [M+H] ⁺ ESI
84			452 [M+H] ⁺ APCI
85			467 [M+H] ⁺ APCI
86*			390 [M+H] ⁺ APCI
87			416/418 [M+H] ⁺ APCI
88			483/485 [M+H] ⁺ APCI
89			484/486 [M+H] ⁺ ESI
90			487/489 [M+H] ⁺ APCI
91			458 [M+H] ⁺ APCI

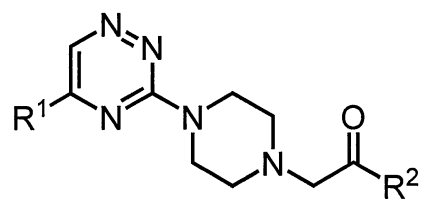
Công thức 48



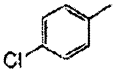
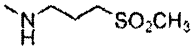
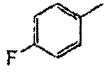
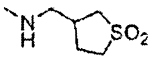
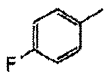
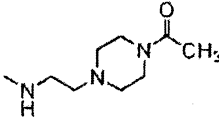
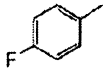
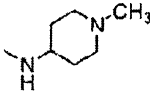
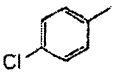
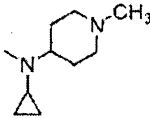
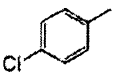
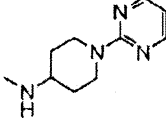
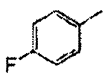
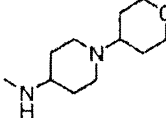
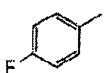
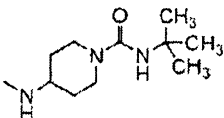
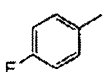
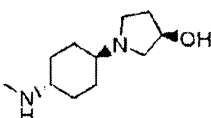
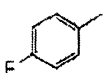
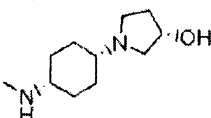
Bảng 10

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
92			401 [M+H] ⁺ APCI	
93			445 [M+H] ⁺ APCI	
94			501 [M+H] ⁺ APCI	
95*			341 [M+H] ⁺ APCI	
96			373 [M+H] ⁺ APCI	HCl
97*			433 [M+H] ⁺ APCI	
98			404/406 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
99			418/420 [M+H] ⁺ ESI	
100			448/450 [M+H] ⁺ ESI	2HCl
101			424/426 [M+H] ⁺ APCI	

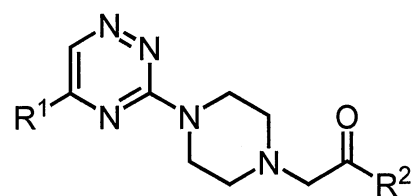
Công thức 49



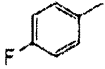
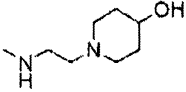
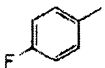
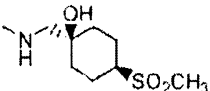
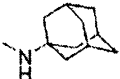
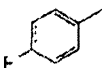
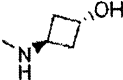
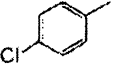
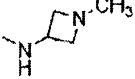
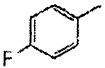
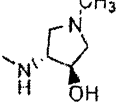
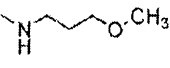
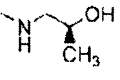
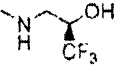
Bảng 11

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
102			453/455 [M+H] ⁺ APCI	
103			449 [M+H] ⁺ APCI	
104			471 [M+H] ⁺ APCI	
105			414 [M+H] ⁺ APCI	
106			470/472 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
107			494/496 [M+H] ⁺ APCI	
108			484 [M+H] ⁺ APCI	
109			499 [M+H] ⁺ APCI	
110			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
111			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

Công thức 50

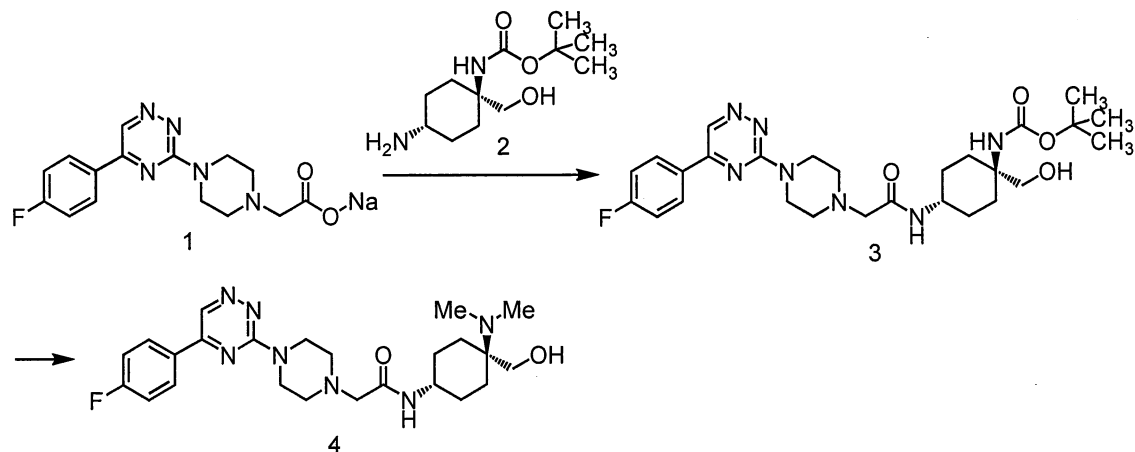


Bảng 12

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
112			444 [M+H] ⁺ ESI	
113			507 [M+H] ⁺ APCI	
114 [*]			447 [M+H] ⁺ APCI	
115			386 [M+H] ⁺ APCI	
116 [*]			383 [M+H] ⁺ APCI	
117			402/404 [M+H] ⁺ APCI	
118			416 [M+H] ⁺ ESI	
119 [*]			385 [M+H] ⁺ APCI	
120 [*]			371 [M+H] ⁺ APCI	
121 [*]			425 [M+H] ⁺ APCI	HCl

Ví dụ 122

Công thức 51



(1) Hợp chất 1 (121,0mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (3,5mL). Hợp chất 2 (101,0mg), được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong WO2002/030891, và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylruroniuhexaflophosphat (270,7mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom, và sau đó lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-92:8) để thu được hợp chất 3 (88,1 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. MS (APCI) 544 $[M+H]^+$

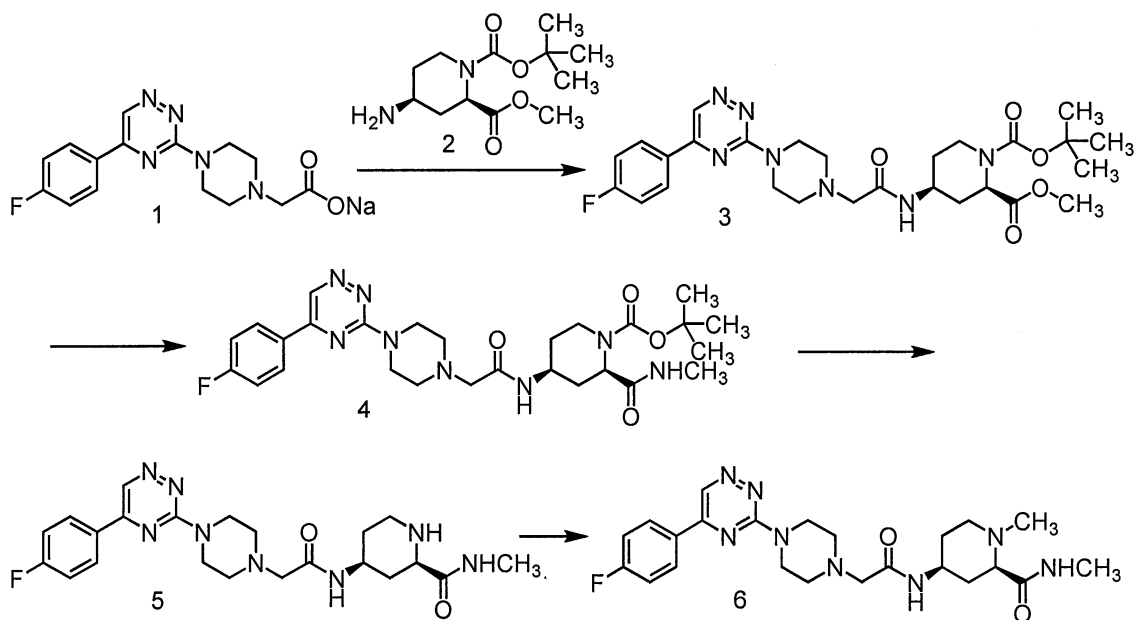
(2) Hợp chất 3 (80,0mg) được hòa tan trong clorofom (1mL). Axit trifloaxetic (1 mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metanol (2mL), và hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng cột nhựa trao đổi cation mạnh (Waters, PoraPak Rxn Cx, rửa giải: 1 mol/L amoniac trong dung dịch metanol), sau đó làm bay hơi dung môi trong chất rửa giải. Phần cặn thu được được hòa tan trong clorofom (1,5mL), và tiếp theo axit axetic (10 μ L), 35% formalin (60 μ L), natri triaxetoxibohydrua (95,5mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 23 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp

phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-90:10). Phân đoạn thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat và dietylete, và sau đó dung môi này được phản ứng với 4 mol/L dung dịch chứa HCl trong etyl axetat, và phần nổi lên được loại bỏ bằng cách ly tâm. Phần kết tủa được tạo huyền phù và được rửa trong dietyl ete, và phần nổi lên được loại bỏ bằng cách ly tâm để thu được 3-[4-[[trans-4-dimethylamino-4-(hydroxymetyl) xyclohexyl]carbamoymetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (30,4mg, bột màu vàng nhạt) ở dạng dihydroclorua.

MS(APCI) 472 $[M+H]^+$

Ví dụ 123

Công thức 52



(1) Hợp chất 1 (76mg) và hợp chất 2 (70mg) được tạo huyền phù trong DMF (2,5mL). Diisopropyletylamin (78 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (86mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng

được bổ sung nước và dung dịch nước chứa kali hydroxit bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (125mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 558 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (70mg) được hòa tan trong etanol (1 mL)-THF (1 mL). Dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (220 μ L) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó phần cặn được tạo huyền phù trong DMF (1 mL), dung dịch chứa 2mol/L metylamin trong THF (110 μ L), diisopropyletylamin (38 μ L), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (63 mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa kali cacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 20:80-0:100) để thu được hợp chất 4 (35mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 558 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 4 (545mg) được hòa tan trong clorofom (1mL). Axit trifloaxetic (700 μ L) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (23mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 458 $[M+H]^+$

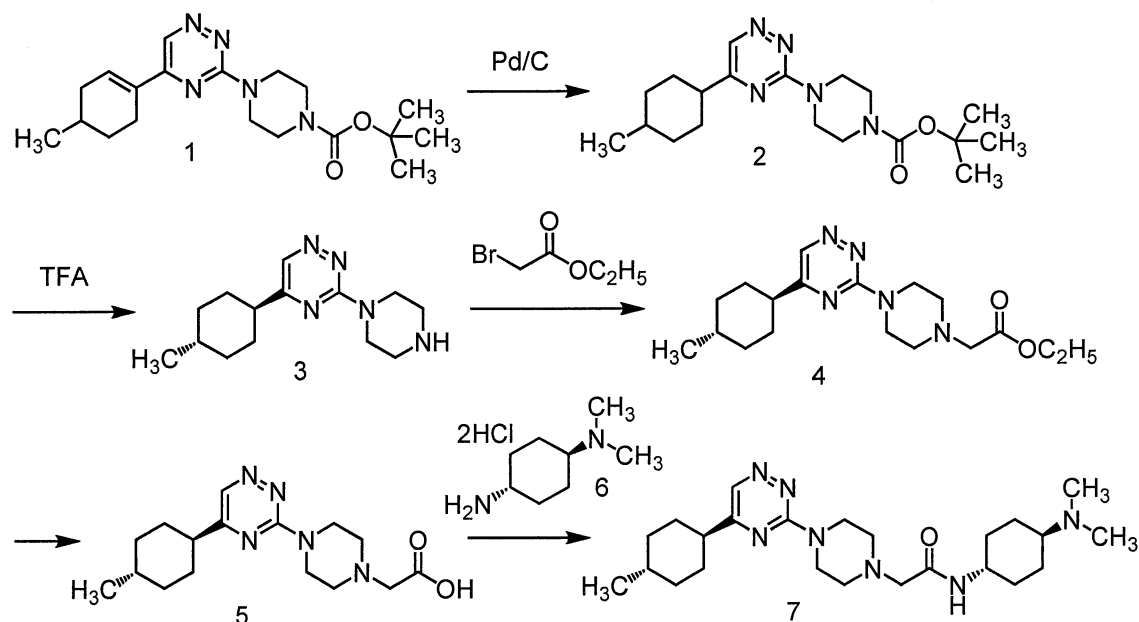
(4) Hợp chất 5 (19mg) được hòa tan trong clorofom (1mL). 37% Formalin

(100 μ L), axit axetic (2,5 μ L), và natri triaxetoxibohydrua (27mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[[(2R,4S)-1-metyl-2-(N-metylcarbamoyl)piperidin-4-yl]carbamoymetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (14 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 471 [M+H]⁺

Ví dụ 124

Công thức 53



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1200mg) trong metanol (40mL)-triethylamin (5 mL) được bổ sung 10% paladi trên cacbon ẩm (360mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện khí hydro trong 4,5 giờ. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (960mg) ở dạng chất nhớt màu vàng chứa hỗn hợp cis:trans = 7:3.

MS (ESI) 362 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (960mg) trong DMF (9 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (9mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 2 ngày ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước chứa kali cacbonat được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lốp hữu cơ thu được được làm khô trên kali cacbonat, và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (750mg) ở dạng chất nhớt màu vàng chứa hỗn hợp cis:trans = 1:9.

MS (ESI) 262 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 3 (690mg) được hòa tan trong axetonitril (30mL). Brometyl axetat (354 μ L) và natri cacbonat (564mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80:20-60:40), và sau đó được tách bằng HPLC (Chiralpak IA, hexan/2-propanol/dietylamin = 80/20/0,1, tốc độ chảy: 20 mL/phút) để thu được hợp chất 4 (470mg) ở dạng chất nhớt màu nâu.

MS (ESI) 348 $[M+H]^+$

(4) Hợp chất 4 (470mg) được hòa tan trong etanol (8mL)-THF (8mL). Dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (2,7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, và phần cặn thu được được hòa tan trong nước, và sau đó 1 mol/L axit clohydric (2,7mL) được bổ sung vào dung dịch này để điều chỉnh độ pH của dung dịch đến 4. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong nước, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 5 (135mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

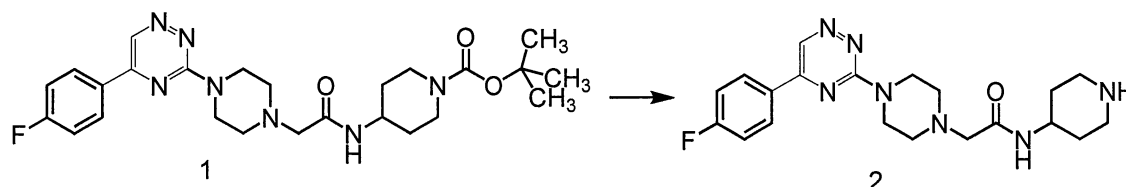
MS (ESI) 320 $[M+H]^+$

(5) Hợp chất 5 (133mg) và hợp chất 6 (180mg) được tạo huyền phù trong DMF (4mL). Diisopropyletylamin (296 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (316mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa kali cacbonat, dung dịch được chiết hai lần bằng clorofom, và lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-95:5), và sau đó được tách bằng HPLC (Chiralpak IA, etanol/THF/dietylamin = 95/5/0,5, tốc độ chảy: 20 mL/phút) để thu được 3-[4-[[trans-4-(dimethylamino)cyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(trans-4-methylcyclohexyl)-1,2,4-triazin (65mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) 444 [M+H]⁺

Ví dụ 125

Công thức 54



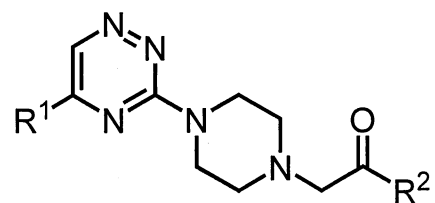
Dung dịch chứa hợp chất 1 (5,3g) trong clorofom (22mL) được bổ sung axit trifloaxetic (11mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết 4 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[(piperidin-4-yl)carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (3,2 g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 400[M+H]⁺

Ví dụ 126-130

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được mô tả trong ví dụ 125 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 13 dưới đây.

Công thức 55

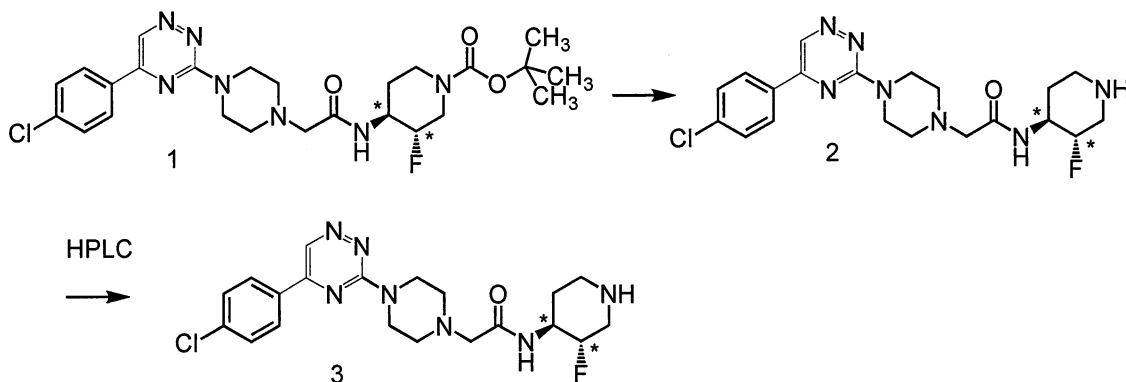


Bảng 13

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
126			416/418 [M+H] ⁺ APCI 3HCl	
127			442/444 [M+H] ⁺ APCI 3HCl	
128			442 [M+H] ⁺ APCI	
129			386 [M+H] ⁺ APCI	
130			372 [M+H] ⁺ APCI	

Ví dụ 131

Công thức 56



(trong đó hóa học lập thể đối với phần tử thể của nguyên tử cacbon được đánh dấu “*” có nghĩa là cấu hình trans, và không xác định rõ cấu hình tuyệt đối của chúng.

Dung dịch chứa hợp chất 1 (85mg) trong diclometan (1mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, dung dịch được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH₃ trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất raxemic 2 (57mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 434/436 [M+H]⁺

Đồng phân quang học của hợp chất raxemic 2 (45mg) được tách bằng HPLC tuần hoàn (Chiralpak IA (30x250), etanol/THF/dietylamin = 90/10/0,1, tốc độ chảy: 20 mL/phút), và phân đoạn chứa từng đồng phân được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(trans-3-flopiperidin-4-yl)carbamoymetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (21mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ 131a

Thời gian lưu: 7,21 phút (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/THF/dietylamin = 90/10/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

Độ tinh khiết quang học 100% lượng dư chất đồng phân đối ảnh

MS (APCI) 434/436 [M+H]⁺

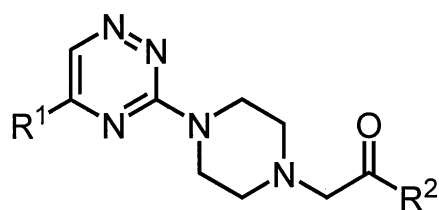
Ví dụ 131b (đồng phân đối ảnh của ví dụ 131a)

Thời gian lưu: 10,12 phút

Ví dụ 132-134

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 131 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 14 dưới đây. Tuy nhiên, hóa học lập thể đối với phần tử thể của nguyên tử cacbon có đánh dấu "*" là cấu hình trans hoặc cis, và không xác định cấu hình tuyệt đối của chúng.

Công thức 57

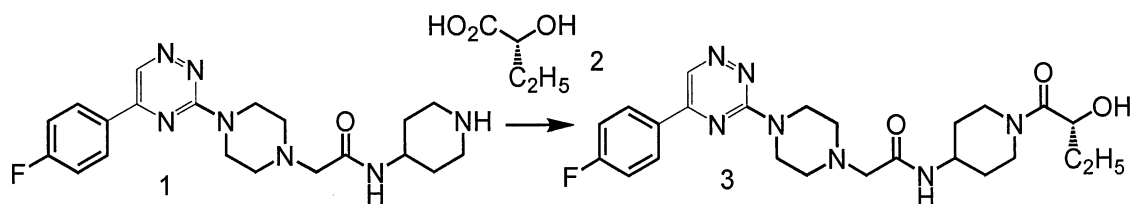


Bảng 14

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối	Thời gian lưu (phút)	Các điều kiện HPLC
132a			446/448 APCI	[M+H] ⁺	8,69	Chiralpak IA-3 THF/etanol/ metanol/ diethylamin
132b	(Đồng phân đối ảnh của 132a)				10,41	= 5/47,5/47,5/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút
133a			432/434 APCI	[M+H] ⁺	15,17	Chiralpak IA-3 2-propanol/THF/ diethylamin
133b	(Đồng phân đối ảnh của 133a)				9,44	= 90/10/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
134a			418 APCI	[M+H] ⁺	9,31	Chiralpak IA-3 hexan/etanol/ THF/diethylamin
134b	(Đồng phân đối ảnh của 134a)				10,79	= 70/20/10/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút

Ví dụ 135

Công thức 58



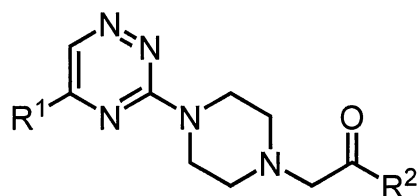
Hợp chất 1 (107mg) mô tả trong ví dụ 125 và hợp chất 2 (42mg) được hòa tan trong DMF (3mL). Diisopropyletylamin (94 μ L), 1-hydroxybenzotriazol (54mg) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua (77mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5), được xử lý bằng dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat. Kết tủa được lọc, và được làm khô để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-((R)-2-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin 2 hydroclorua (53mg) ở dạng bột màu vàng cam.

MS (APCI) 486 $[M+H]^+$

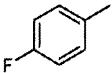
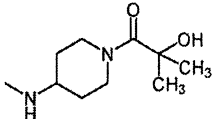
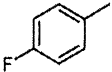
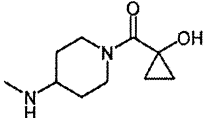
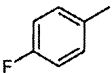
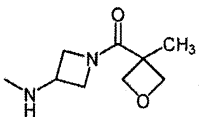
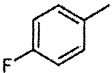
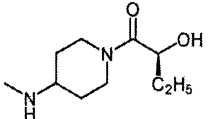
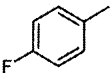
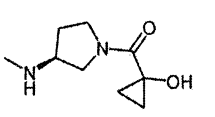
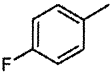
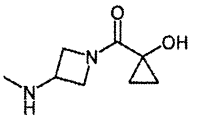
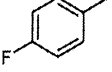
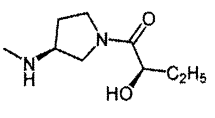
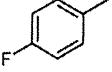
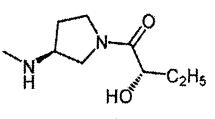
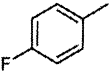
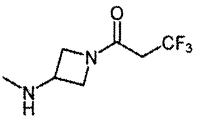
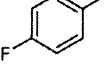
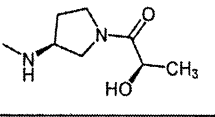
Ví dụ 136-145

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp mô tả trong ví dụ 135 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 15 dưới đây.

Công thức 59

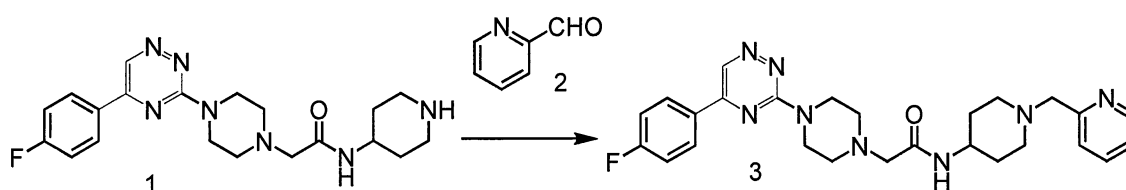


Bảng 15

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
136			486 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
137			484 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
138			470 [M+H] ⁺ APCI	
139			486 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
140			470 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
141			456 [M+H] ⁺ APCI	
142			472 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
143			472 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
144			482 [M+H] ⁺ APCI	
145			458 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

Ví dụ 146

Công thức 60



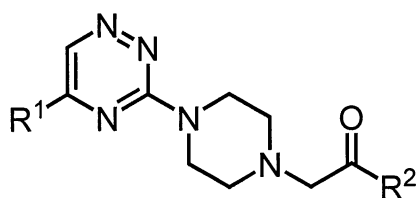
Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 125 (hợp chất 1, 151mg) trong clorofom (5mL) được bổ sung hợp chất 2 (61mg), axit axetic (22 μ L), và natri triaxetoxibohydrat (160mg), hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô trên natri sulfat, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat, dung dịch được để yên trong 2 ngày để thu được tinh thể, tinh thể được lọc, và được làm khô để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-(2-pyridylmetyl)piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (87mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 491 $[M+H]^+$

Ví dụ 147

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp mô tả ở ví dụ 146 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây 16.

Công thức 61

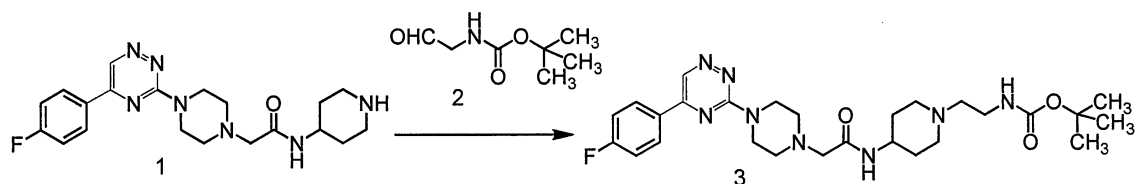


Bảng 16

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
147			494 $[M+H]^+$ APCI	3HCl

Ví dụ 148

Công thức 62

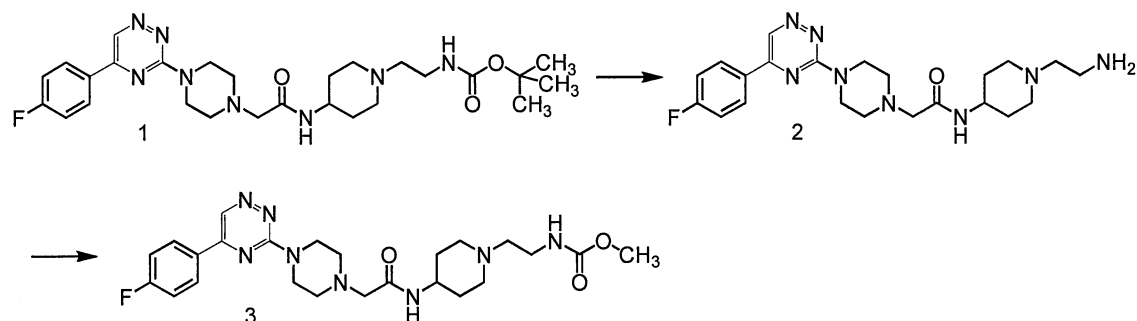


Dung dịch chứa hợp chất 2 (398mg) trong clorofom (5mL) được bổ sung hợp chất thu được trong ví dụ 125 (hợp chất 1, 1,0g) và natri triaxetoxxybohydrua (795mg) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 30:70-0:100), và được làm khô để thu được 3-[4-[[1-[2-(tert-butyloxycarbonylamino)ethyl]piperidin-4-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-fluorophenyl)-1,2,4-triazin (1,02g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 543 $[M+H]^+$

Ví dụ 149

Công thức 63



Dung dịch chứa hợp chất mô tả trong ví dụ 148 (hợp chất 1, 200mg) trong clorofom (2mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, dung dịch được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1

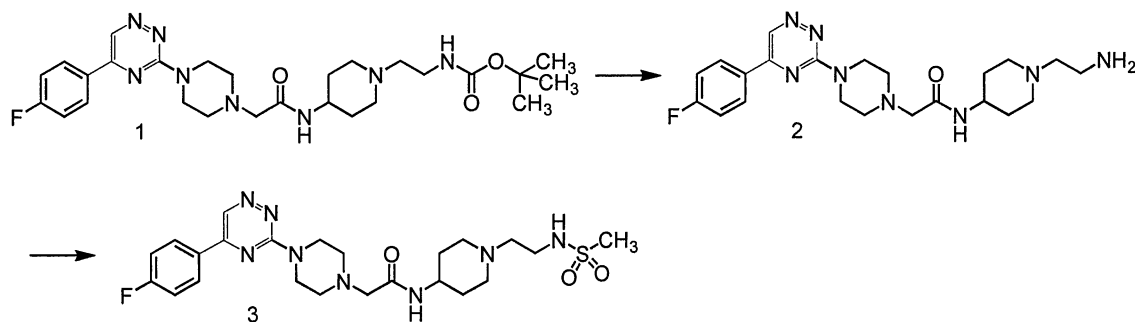
mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn thu được trong clorofom (2mL) được bổ sung triethylamin (153 μL) và methyl clorofomat (57 μL) trong điều kiện khí argon và đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết 4 lần bằng clorofom.

Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-[2-(metoxycarbonylamino)etyl]piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (126 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 150

Công thức 64



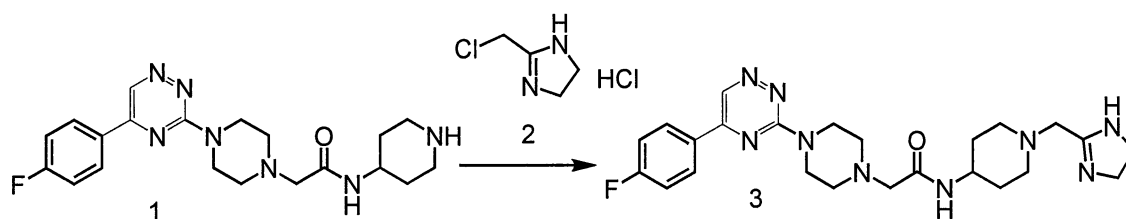
Dung dịch chứa hợp chất mô tả trong ví dụ 148 (hợp chất 1, 200mg) trong clorofom (2mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, dung dịch được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn thu được trong clorofom (2mL) được bổ sung triethylamin (153 μL) và mesyl clorua (57 μL) trong điều kiện khí argon và đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn

hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết 4 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-[2-(metylsulfonylamino)etyl]piperidin-4-yl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (85 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 521 $[M+H]^+$

Ví dụ 151

Công thức 65



Hợp chất mô tả trong ví dụ 125 (hợp chất 1, 300mg) và hợp chất 2 (151mg) được tạo huyền phù trong DMF (6mL).

Diisopropyletylamin (392μL) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 13,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol-10% conc. amoniac nước = 90:9:1), và phần cặn kết tinh thu được được tạo kết tủa từ dung dịch hỗn hợp chứa etanol-etyl axetat, tinh thể được lọc, và được làm khô để thu được

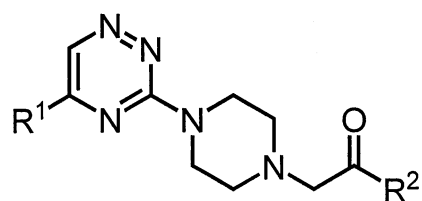
3-[4-[[1-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]piperidin-4-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (91mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 482 $[M+H]^+$

Ví dụ 152-156

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 151 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 17 dưới đây.

Công thức 66

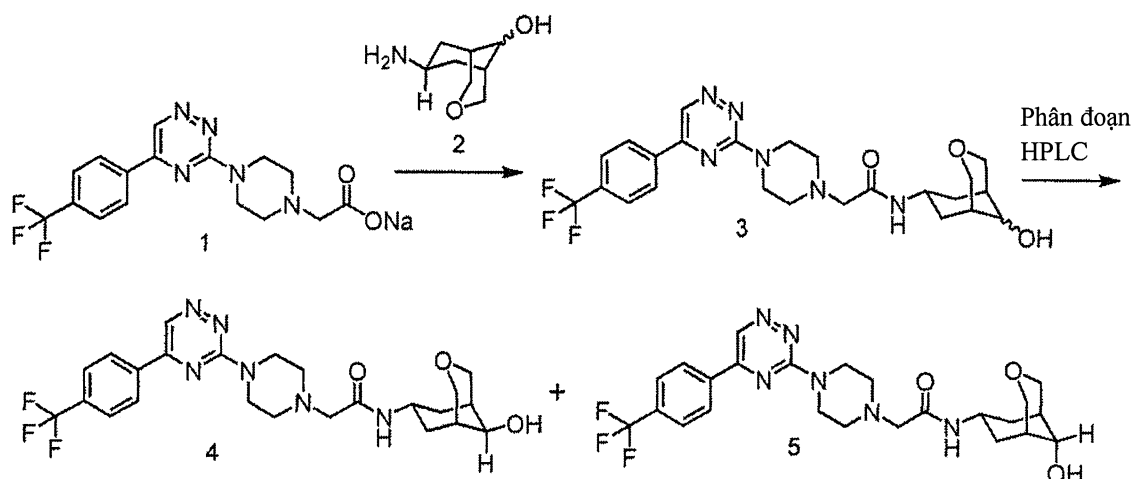


Bảng 17

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
152			481 [M+H] ⁺ APCI	
153			494 [M+H] ⁺ APCI	3HCl
154			510/512 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
155			495 [M+H] ⁺ APCI	
156			457 [M+H] ⁺ APCI	

Ví dụ 157a, Ví dụ 157b

Công thức 67



Hợp chất 1 (297mg) và hợp chất 2 (180mg) được tạo huyền phù trong DMF (8mL). Diisopropyletylamin (265 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (347mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô. Phần cặn thu được được tách bằng HPLC tuần hoàn (Chiralpak IF (30 x 250), 2-propanol/THF/dietylamin = 75/25/0,1, tốc độ chảy: 20 mL/phút), và sau đó phân đoạn thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3-[4-[[[(7-exo-9-endo)-9-hydroxy-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflormetylphenyl)-1,2,4-triazin (Ví dụ 157a, chất rắn màu vàng, 83mg), và 3-[4-[[[(7-exo-9-exo)-9-hydroxy-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflormetylphenyl)-1,2,4-triazin (Ví dụ 157b, chất rắn màu vàng, 82mg).

Ví dụ 157a

Thời gian lưu: 5,41 phút (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), 2-propanol/THF/dietylamin = 75/25/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

MS (ESI) 507 $[M+H]^+$

Ví dụ 157b

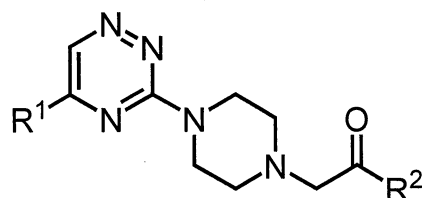
Thời gian lưu: 8,48 phút (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), 2-propanol/THF/dietylamin = 75/25/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

MS (APCI) 507 $[M+H]^+$

Ví dụ 158

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong ví dụ 157 nêu trên để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 18 dưới đây.

Công thức 68

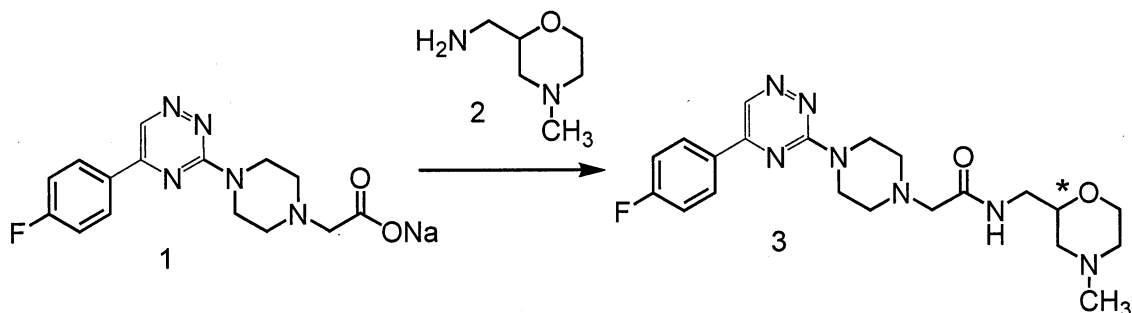


Bảng 18

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Thời gian lưu (phút)	Các điều kiện HPLC
158a			457 $[M+H]^+$ APCI	6,16	Chiralpak IA-3 hexan/2-propanol/ THF/dietylamin = 40/30/30/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
158b	(Dạng Cis của 158a)			7,28	

Ví dụ 159a, Ví dụ 159b

Công thức 69



Hợp chất 1 (250mg) và hợp chất 2 (144mg) được hòa tan trong DMF (7,5mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexafluorophosphat (430 mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc, và sau đó phần đặc được pha loãng bằng nước, và dung dịch nước chứa kali cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được chiết 3 lần bằng clorofom. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 50:50-0:100) để thu được raxemat của 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[4-metylmorpholyn-2-yl)metyl]carbamoymetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (300 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

Sau đó, hai đồng phân có cấu hình không gian khác nhau ở nguyên tử cacbon được gắn "*" trong công thức raxemat nêu trên được tách bằng HPLC tuần hoàn (Chiralpak IA (30x250), etanol/dietylamin = 100/0,1, tốc độ chảy: 20 mL/phút). Phân đoạn thu được chứa từng chất đồng phân được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần đặc được xử lý bằng dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat, sau đó bằng ly tâm để loại bỏ chất nổi phía trên. Kết tủa được tạo huyền phù, được rửa trong dietyl ete, và phần nổi lên được loại bỏ bằng cách ly tâm, và được làm khô để thu được hai chất đồng phân lập thể của 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[4-metylmorpholyn-2-yl)metyl]carbamoymetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin ở dạng muối 2HCl (ví dụ

159a, bột màu vàng nhạt, 150mg và ví dụ 159b, bột màu vàng nhạt, 134mg).

Ví dụ 159a

Thời gian lưu: 10,60 phút (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/dietylamin = 100/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

Độ tinh khiết quang học >99,8% lượng dư chất đồng phân đối ảnh

Cấu hình tuyệt đối R

MS (APCI) 430 $[M+H]^+$

Ví dụ 159b

Thời gian lưu: 12,63 phút (Chiralpak IA-3 (4,6 x 150), etanol/dietylamin = 100/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

Độ tinh khiết quang học: 97,2 % lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

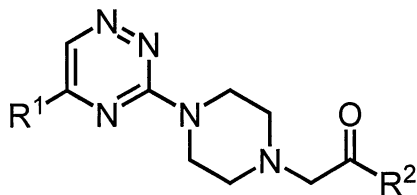
Cấu hình tuyệt đối S

MS (APCI) 430 $[M+H]^+$

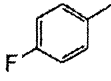
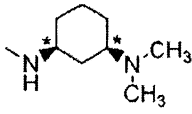
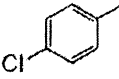
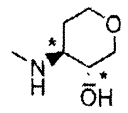
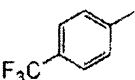
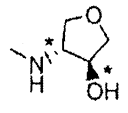
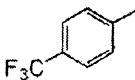
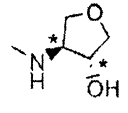
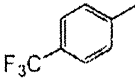
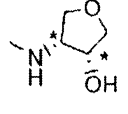
Ví dụ 160-168

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở 159 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 19 và 20 dưới đây. Tuy nhiên, hóa học lập thể đối với phần tử thể của nguyên tử cacbon được đánh dấu “*” không xác định cấu hình tuyệt đối của chúng.

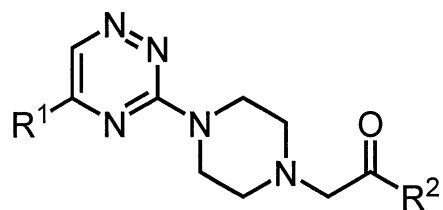
Công thức 70



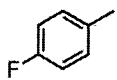
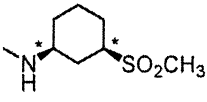
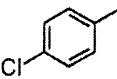
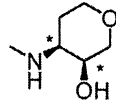
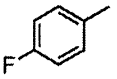
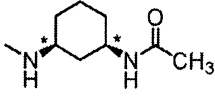
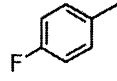
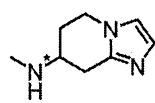
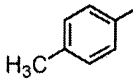
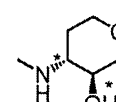
Bảng 19

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối	Thời gian lưu (phút)	Các điều kiện HPLC
160a			442 [M+H] ⁺ APCI	2HCl	15,14	Chiralpak IC-3 2-propanol/ axetonitril/ dietylamin=50/50/0,5 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
160b	(Đồng phân đối ảnh của 160a)				11,49	
161a			433/435 [M+H] ⁺ APCI		10,11	Chiralpak IA-3 metanol/THF/ dietylamin=90/10/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
161b	(Đồng phân đối ảnh của 161a)				11,31	
162			453 [M+H] ⁺ APCI		10,24	Chiralpak IC-3 metanol/THF/ dietylamin=95/5/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
163			453 [M+H] ⁺ APCI		11,70	Chiralpak IC-3 methanol/THF/ dietylamin=95/5/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
164a			453 [M+H] ⁺ APCI		9,79	Chiralpak IC-3 methanol/THF/ dietylamin=95/5/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
164b	(Đồng phân đối ảnh của 164a)				12,25	

Công thức 71

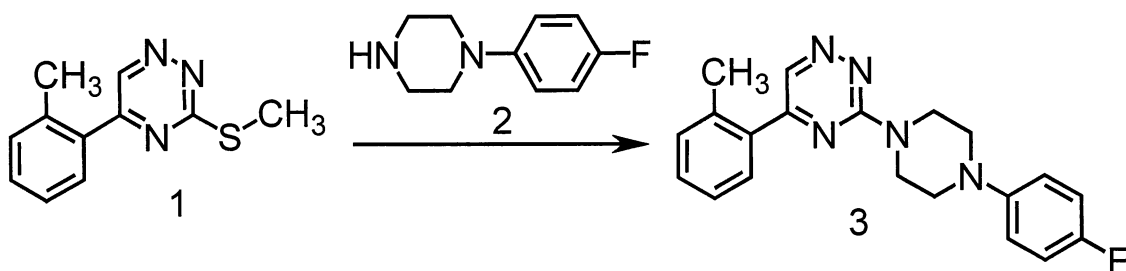


Bảng 20

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối	Thời gian lưu (phút)	Các điều kiện HPLC
165a			477 [M+H] ⁺ APCI		7,61	Chiralpak IA-3 metanol/THF/ dietylamin= 95/5/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
165b	(Đồng phân đối ảnh của 165a)				9,63	
166a			433/435 [M+H] ⁺ APCI		6,89	Chiralpak IC-3 metanol/THF/ dietylamin= 90/10/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
166b	(Đồng phân đối ảnh của 166a)				8,98	
167a			456 [M+H] ⁺ APCI		4,82	Chiralcel OJ-3 metanol/dietylamin/ = 100/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
167b	(Đồng phân đối ảnh của 167a)				5,98	
168a			437 [M+H] ⁺ APCI		9,74	Chiralpak IC-3 metanol/THF/ dietylamin= 85/15/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
168b	(Đồng phân đối ảnh của 168a)				11,0	
169a			413 [M+H] ⁺ ESI		11,1	Chiralpak IC-3 metanol/axetonitril/ dietylamin= 80/20/0,1 tốc độ chảy 0,5 mL/phút
169b	(Đồng phân đối ảnh của 169a)				13,3	

Ví dụ tham khảo 170

Công thức 72



Hợp chất 1 (2g) và hợp chất 2 (11,6g) được tạo huyền phù trong N-methylpyrrolidon (3,5mL), và huyền phù được khuấy trong 1,5 giờ ở 235°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80:20-65:35). Phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan (1:5), được lọc, và được làm khô để thu được 3-[4-(4-fluorophenyl) piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (2,6g) ở dạng chất rắn màu vàng.

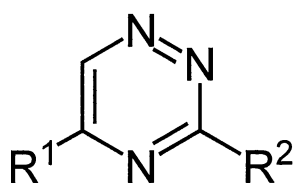
MS (APCI) 350 $[M+H]^+$

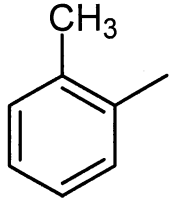
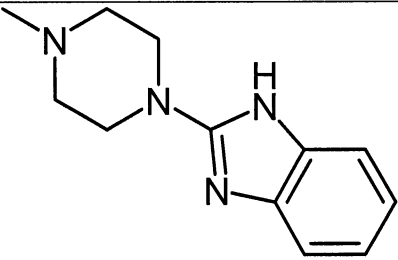
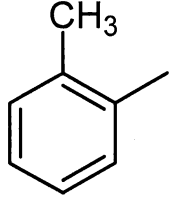
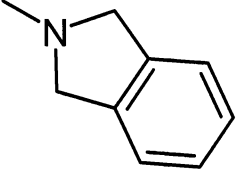
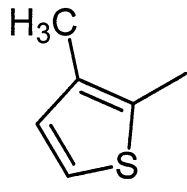
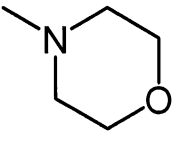
Ví dụ tham khảo 171-173

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở 170 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 21 dưới đây.

Bảng 21

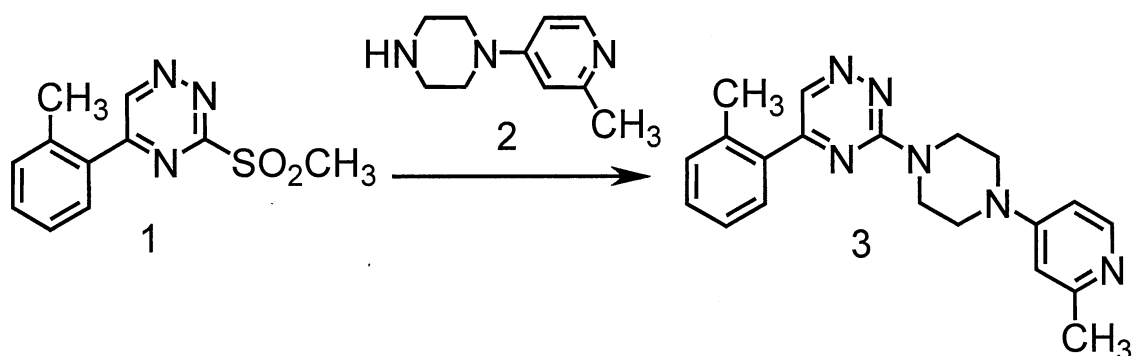
Công thức 73



Ví dụ	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺
171			372 (ESI)
172			289 (ESI)
173			263 (ESI)

Ví dụ tham khảo 174

Công thức 74



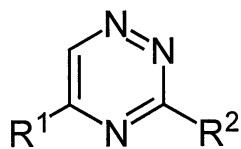
Dung dịch chứa hợp chất 1 (142mg) trong THF khan (2mL) được bổ sung hợp chất 2 (100mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6,5 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 30:70-0:100) để thu được 3-[4-(2-methyl-4-pyridyl)piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (76 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 347 [M+H]⁺

Ví dụ 175-208

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được mô tả trong ví dụ 174 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 22-25 dưới đây.

Công thức 75

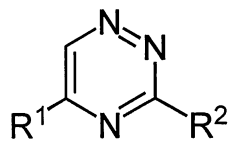


Bảng 22

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
175			298 [M+H] ⁺ APCI	
176			336 [M+H] ⁺ APCI	
177			361 [M+H] ⁺ APCI	
178			360/362 [M+H] ⁺ APCI	
179			359 [M+H] ⁺ APCI	
180			373 [M+H] ⁺ ESI	HCl
181			423 [M+H] ⁺ APCI	
182			355 [M+H] ⁺ APCI	2HCl

Các cấu trúc 175-178 chỉ các ví dụ tham khảo

Công thức 76

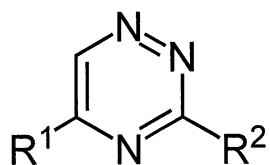


Bảng 23

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Salt/Muối
183			313 [M+H] ⁺ APCI	
184			346 [M+H] ⁺ APCI	
185			326 [M+H] ⁺ APCI	
186			285 [M+H] ⁺ APCI	
187			359 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
188			334 [M+H] ⁺ APCI	
189			340 [M+H] ⁺ APCI	
190			409 [M+H] ⁺ APCI	
191			360 [M+H] ⁺ APCI	

Các cấu trúc 183-188, 191 chỉ các ví dụ tham khảo

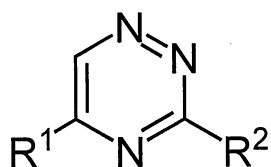
Công thức 77



Bảng 24 (các ví dụ tham khảo)

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms
192			357 [M+H] ⁺ APCI
193			338 [M+H] ⁺ APCI
194			375 [M+H] ⁺ APCI
195			377 [M+H] ⁺ APCI
196			362 [M+H] ⁺ APCI
197			321 [M+H] ⁺ APCI
198			348 [M+H] ⁺ APCI
199			362 [M+H] ⁺ APCI
200			374 [M+H] ⁺ APCI
201			388 [M+H] ⁺ APCI

Công thức 78

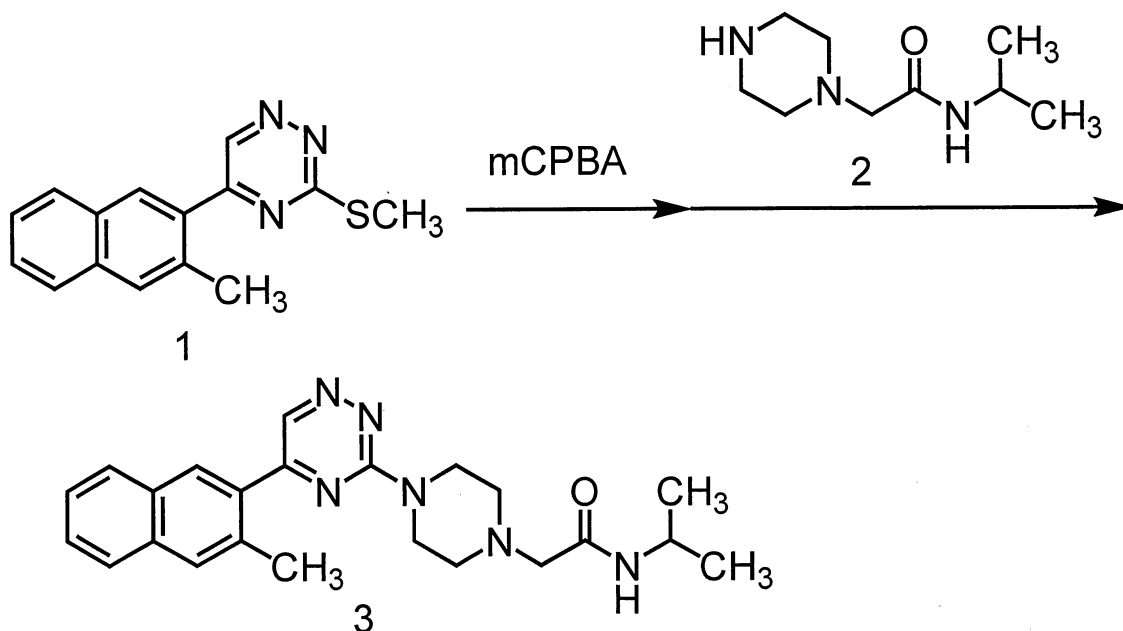


Bảng 25

Ví dụ	R ¹	R ²	Ms	Muối
202			383 [M+H] ⁺ APCI	
203			316 [M+H] ⁺ APCI	HCl
204			392 [M+H] ⁺ APCI	
205			362 [M+H] ⁺ APCI	
206			275 [M+H] ⁺ APCI	
207			374 [M+H] ⁺ APCI	
208			347 [M+H] ⁺ APCI	

Ví dụ 209

Công thức 79

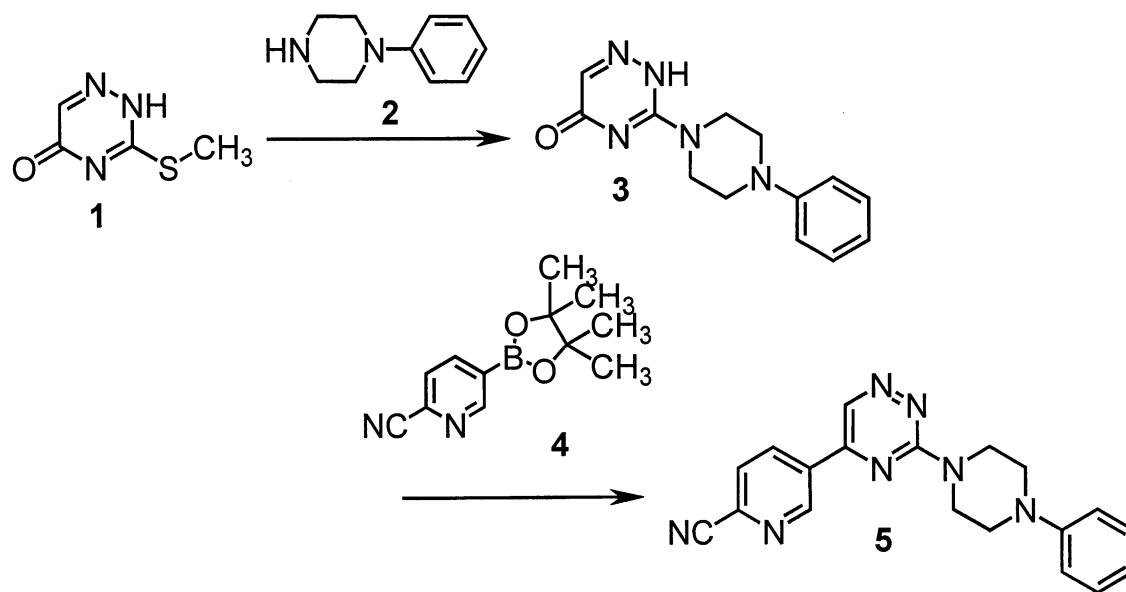


Dung dịch chứa hợp chất 1 (100mg) trong diclometan (4mL) được bổ sung dung dịch nước axit 25% m-cloperbenzoic (202mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch nước chứa natri thiosulfat, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong axetonitril (2mL), và hợp chất 2 (106mg) và diisopropyletylamin (98 μ L) được bổ sung vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 3 giờ ở 60°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được pha loãng bằng nước, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 90:10-60:40) để thu được 5-(3-metyl-2-naphthyl)-3-[4-(isopropylcarbamoylmetyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (123 mg) ở dạng chất nhót màu vàng.

MS (APCI) 405 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 210

Công thức 80



(1) Hợp chất 1 (1g) và hợp chất 2 (3,4g) được tạo huyền phù trong THF (30mL, và huyền phù được khuấy trong 1 ngày trong điều kiện khí argon kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,3g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 258 $[M+H]^+$

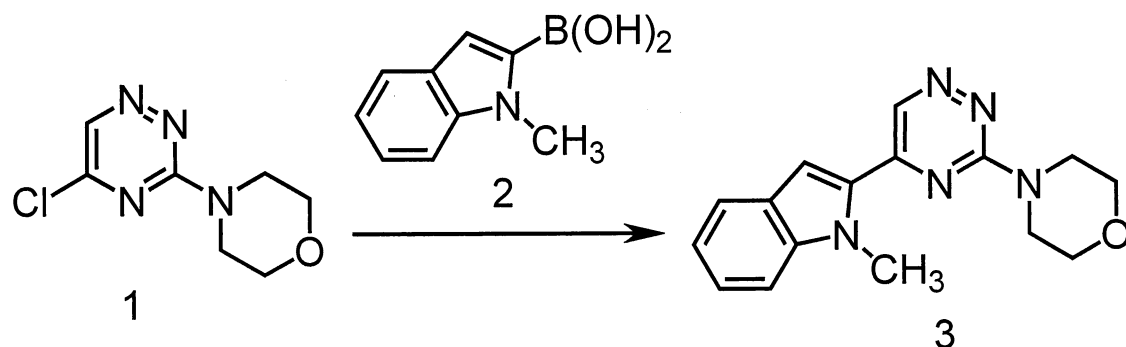
(2) Hợp chất 3 (100mg) và 1H-benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonihexaflophosphat (217mg) được tạo huyền phù trong dioxan (4mL). Triethylamin (163 μ L) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung diclobis(triphenylphosphin) paladi (14mg). Hợp chất 4 (179mg) và natri cacbonat (206mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và nước (1mL) được bổ sung thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh

chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 65:35-50:50) để thu được 5-(2-xyano-5-pyridyl)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1,2,4-triazin (22 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 344 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 211

Công thức 81



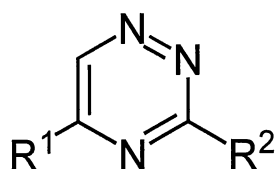
Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất 1 (60mg), hợp chất 2 (63mg), và diclobis(triphenylphosphin) paladi (10mg) trong dioxan (2mL) được bổ sung dung dịch nước chứa 2 mol/L natri cacbonat (1,0mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, sau đó phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp chứa hexan-etyl axetat (2:1), được lọc, và được làm khô để thu được 5-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-3-morpholino-1,2,4-triazin (50 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 296 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 212-213

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 211 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 26 dưới đây.

Công thức 82

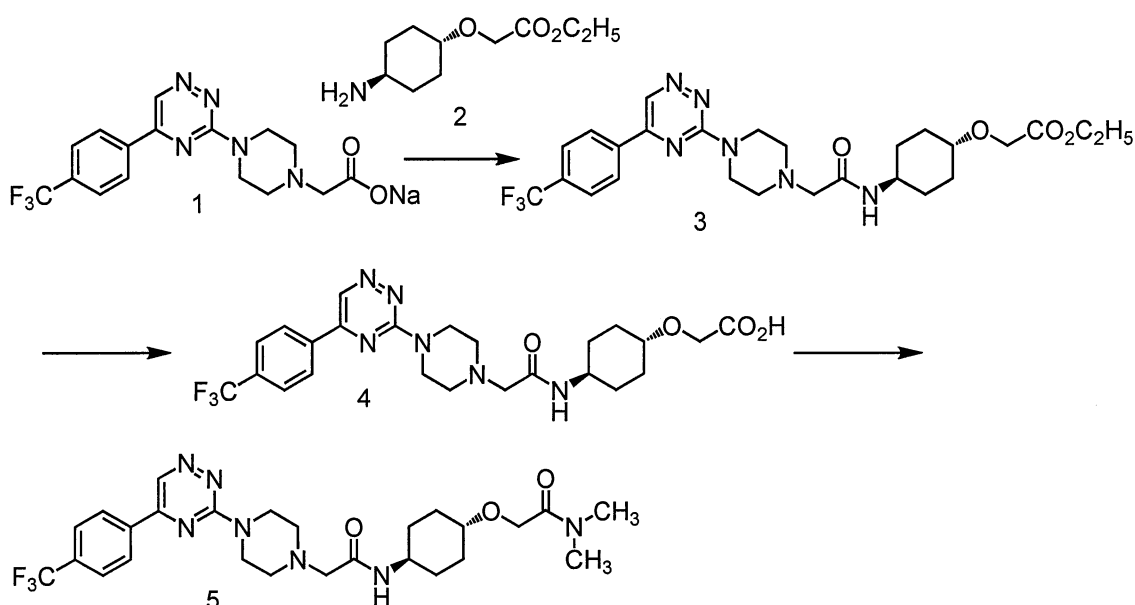


Bảng 26

Ví dụ	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺
212			307 (APCI)
213			294 (APCI)

Ví dụ 214

Công thức 83



(1) Hợp chất 1 (400mg) được hòa tan trong DMF (10mL). Hợp chất 2 (70mg), diisopropyletylamin (360μL) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylruroniumpentaflophosphat (781mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng

clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 50:50-0:100) để thu được hợp chất 3 (443 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 551 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (430mg) được hòa tan trong etanol (8mL)-THF (2mL). Dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (8mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong nước. Độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến pH 4-5 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa 1 mol/L axit clohydric, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (349mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

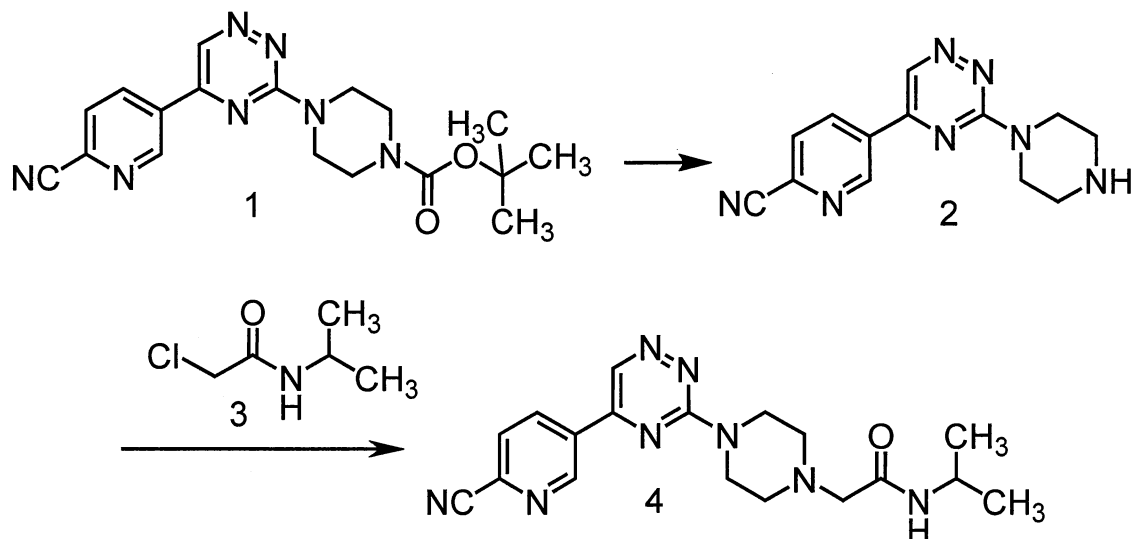
MS (APCI) 523 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 4 (100mg) được hòa tan trong DMF (1,9mL). Dung dịch chứa 1 mol/L dimethylamin trong THF (190 μ L), diisopropyletylamin (70 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (95mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5), được xử lý bằng dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat, và phần nổi lên được loại bỏ bằng cách ly tâm, và sau đó phần kết tủa được làm khô để thu được 5-(4-triflometylphenyl)-3-[4-[[trans-4-(N,N-dimethylcarbamoylmetyloxy) xyclohexyl]carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (bột màu vàng, 83 mg) ở dạng muối HCl.

MS (APCI) 550 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 215

Công thức 84



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (152mg) trong diclometan (2mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và sau đó dung môi này được phản ứng với dung dịch nước chứa 40% kali cacbonat. Lớp chứa nước được bão hòa bằng kali cacbonat, và sau đó được chiết 3 lần bằng dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat-THF. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (102mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 268 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (30mg), hợp chất 3 (30mg) và natri cacbonat (24 mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (3mL), và huyền phù được khuấy trong 14 giờ ở 60°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien:

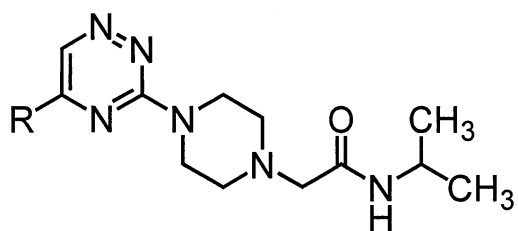
100:0-95:5) để thu được 5-(2-xyano-5-pyridyl)-3-[4-(isopropylcarbamoylmethyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (20mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 367 $[M+H]^+$

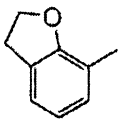
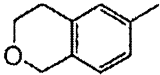
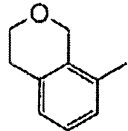
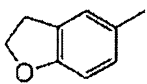
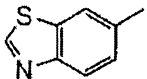
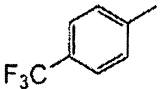
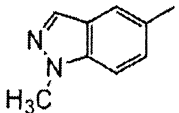
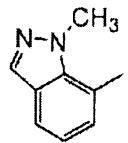
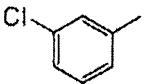
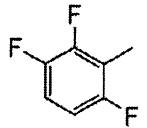
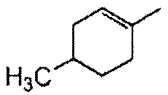
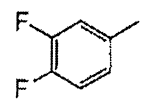
Ví dụ 216-227

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 215 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 27 dưới đây.

Công thức 85

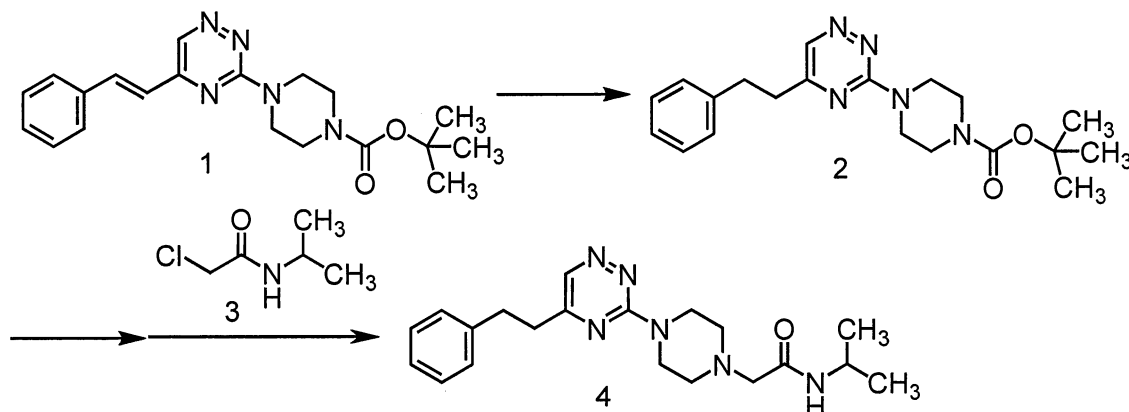


Bảng 27

Ví dụ	R	Ms	Muối
216		383 [M+H] ⁺ APCI	
217		397 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
218		397 [M+H] ⁺ APCI	2HCl
219		383 [M+H] ⁺ APCI	
220		398 [M+H] ⁺ APCI	
221		409 [M+H] ⁺ APCI	
222		395 [M+H] ⁺ APCI	
223		395 [M+H] ⁺ APCI	
224		375/377 [M+H] ⁺ APCI	
225		395 [M+H] ⁺ APCI	
226		359 [M+H] ⁺ APCI	
227		377 [M+H] ⁺ APCI	

Ví dụ 228

Công thức 86



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (177mg) trong metanol (7mL)-triethylamin (1,2mL) được bổ sung 10% paladi trên cacbon ẩm (53mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-clorofom; gradien: 70:30-40:60) để thu được hợp chất 2 (87mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 370 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (112mg) trong diclometan (2 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, sau đó dung môi này được phản ứng với nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được, hợp chất 3 (82mg) và natri cacbonat (64mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (3mL), và huyền phù được khuấy trong 19 giờ ở 65°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng clorofom, và sau đó được rửa bằng nước, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80:20-50:50) để thu được 3-[4-(isopropylcarbamoylmethyl) piperazin-1-yl]-5-

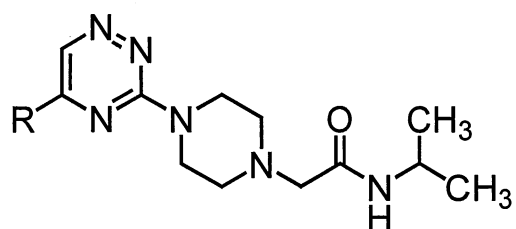
phenetyl-1,2,4-triazin (101mg) ở dạng chất nhót màu vàng.

MS (APCI) 369 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 229-230

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 228 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 28 dưới đây.

Công thức 87

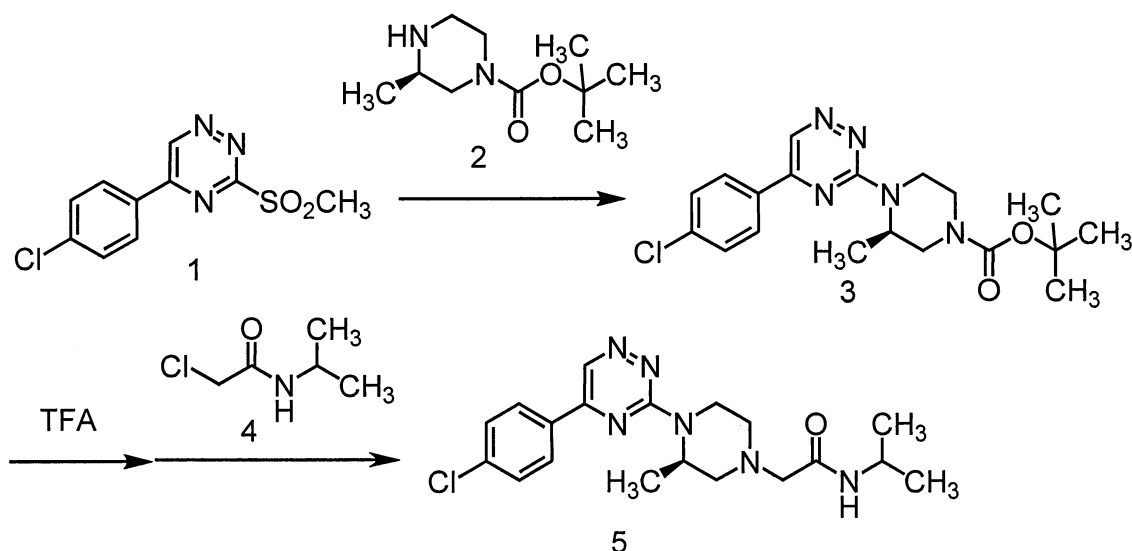


Bảng 28

Ví dụ	R	Ms
229		395 $[M+H]^+$ APCI
230		361 $[M+H]^+$ APCI

Ví dụ 231

Công thức 88



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (500mg) trong DMF khan (3,7mL) được bổ sung hợp chất 2 (1100mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon, và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 85:15-60:40) để thu được hợp chất 3 (85mg) ở dạng chất nhớt màu vàng.

MS (APCI) 390/392 $[M+H]^+$

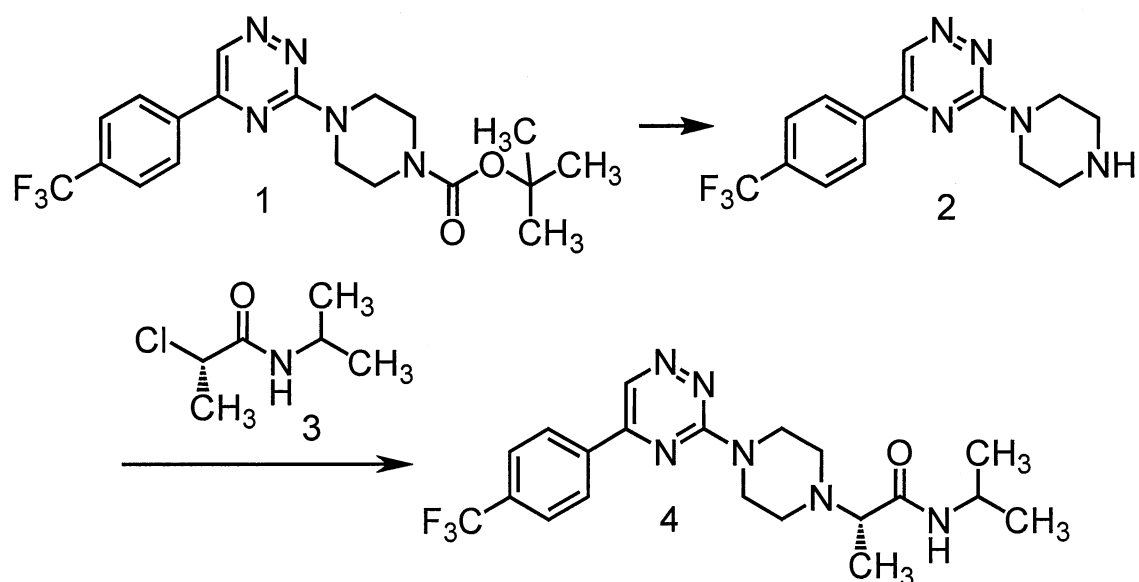
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (80mg) trong clorofom (1mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, dung dịch này được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được, hợp chất 4 (57mg), và natri cacbonat (45mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (1,5mL), và huyền phù được khuấy trong 15 giờ ở 60°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được

chiết hai lần bằng clorofom, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 90:10-60:40) để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[(R)-4-(isopropylcarbamoylmetyl)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (57mg) ở dạng chất nhớt màu vàng.

MS (APCI) 389/391 $[M+H]^+$

Ví dụ 232

Công thức 89



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (407mg) trong diclometan (2,5mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó dung môi này được phản ứng với nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol). Chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (258mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 310 $[M+H]^+$

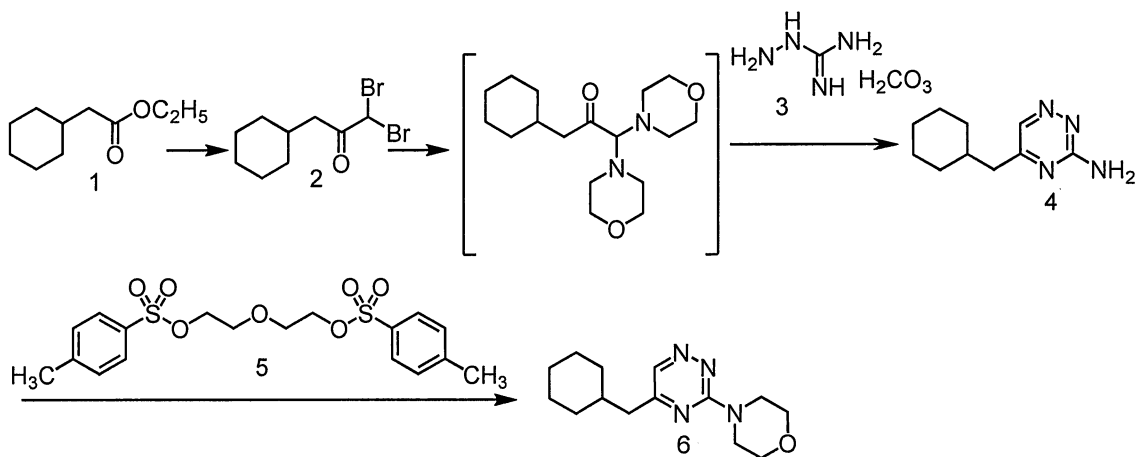
(2) Hợp chất 2 (79mg), hợp chất 3 (104mg) và natri cacbonat (56 mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (3mL), và huyền phù được khuấy trong 3,5 giờ ở 75°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm hợp chất 3 (3mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm 18 giờ ở nhiệt độ tương tự.

Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol 90:10). Sau đó, phần cặn kết tinh thu được hòa tan trong etyl axetat, dung dịch được phản ứng với 4 mol/L HCl/etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tạo huyền phù và được rửa trong diethylene, được lọc, và được làm khô để thu được 3-[4-[(S)-1-(isopropylcarbamoyl)ethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflormetylphenyl)-1,2,4-triazin hydroclorua (27 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 423 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 233

Công thức 90



(1) Dung dịch chứa diisopropylamin (6,5mL) trong THF khan (40mL) được làm lạnh xuống -78°C trong điều kiện khí argon. Dung dịch chứa 1,59 mol/L n-butyllithi trong hexan (26,6mL) được bổ sung một cách nhỏ giọt vào dung dịch này, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở -10°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung một cách nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất 1 (3,6 g) và metylen bromua (7,4g) trong THF khan (40mL) ở -78°C trên 7 phút, và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ tương tự trong điều kiện khí argon. Dung dịch chứa 6 mol/L axit clohydric (20mL) được bổ sung một cách từ từ vào dung dịch

này để dừng phản ứng, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (4,1g) ở dạng dung dịch màu vàng nhạt.

MS (ESI) 295/297 [M-H]⁻

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (4,0g) trong THF (20mL) được bổ sung morpholin (5,1mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 giờ ở 50°C trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, phần kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa bằng THF, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol (20mL), và hợp chất 3 (1,8g) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung một cách nhỏ giọt axit axetic (2,3mL) trên 5 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 19 giờ, kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó phần cô đặc được làm loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch nước chứa 20 % kali cacbonat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 99:1-92:8) để thu được hợp chất 4 (317mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (APCI) 193 [M+H]⁺

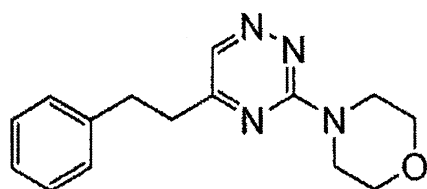
(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (80mg) trong DMF khan (3mL) được bổ sung natri hydrua (42mg) trong điều kiện khí argon, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 5 (173mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 1 ngày ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và nước được bổ sung một cách từ từ vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng

nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-50:50) để thu được 5-xyclohexylmetyl-3-morpholino-1,2,4-triazin (16mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 263 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 234

Công thức 91

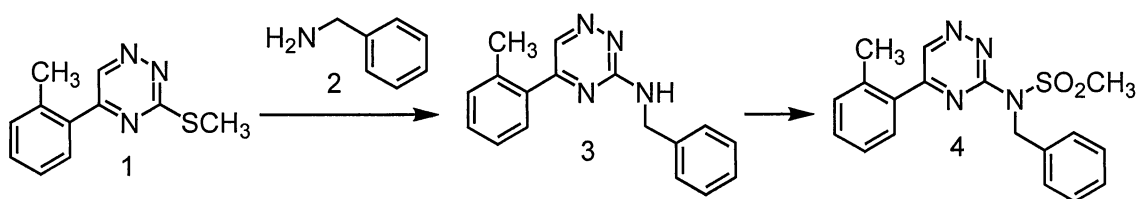


Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 233 để thu được 3-morpholino-5-phenethyl-1,2,4-triazin.

MS (APCI) 271 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 235

Công thức 92



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) trong N-metylpyrrolidon (1mL) được bổ sung hợp chất 2 (2mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 200°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-50:50) để thu được hợp chất 3 (436mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

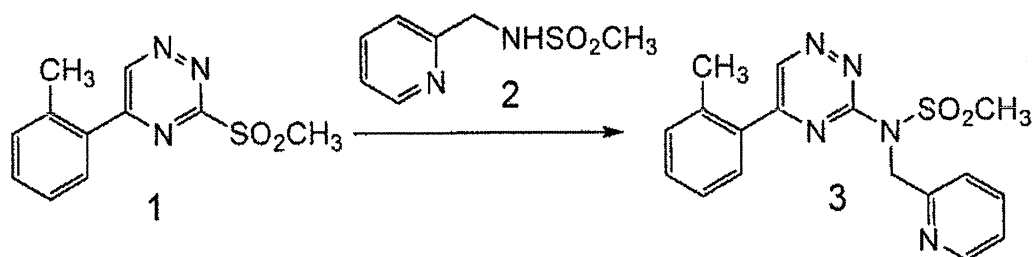
MS (APCI) 277 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (50mg) trong THF khan (3mL) được bổ sung natri hydrua (13mg) trong điều kiện khí argon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung clorua của axit metansulfonic (34 μ L), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước một cách từ từ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-etyl axetat 95:5) để thu được 3-[N-benzyl-N-(metylsulfonyl) amino]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (56mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

MS (APCI) 355 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 236

Công thức 93



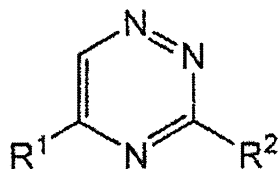
Dung dịch chứa hợp chất 2 (66mg) trong DMF khan (1,5 mL) được bổ sung natri hydrua (15mg) trong điều kiện khí argon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 1 (80mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước một cách từ từ, và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 65:35-45:55) để thu được 3-[N-(metylsulfonyl)-N-(2-pyridylmethyl) amino]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (112 mg) ở dạng chất nhớt màu vàng nhạt.

MS (APCI) 356 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 237-238

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 235 hoặc 236 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 29 dưới đây.

Công thức 94

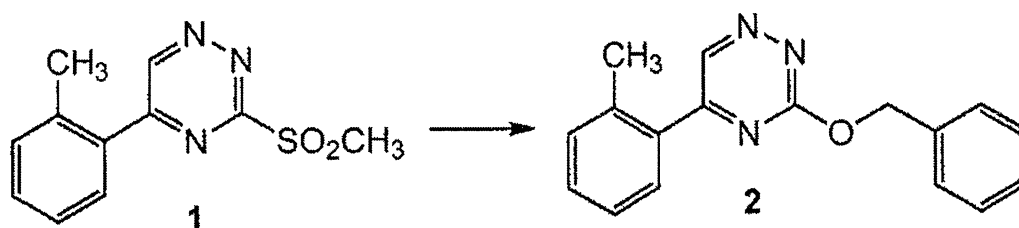


Bảng 29

Ví dụ	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺	Phương pháp
237			355 (APCI)	Cách tương tự như ví dụ 235
238			305 (APCI)	Cách tương tự như ví dụ 236

Ví dụ tham khảo 239

Công thức 95



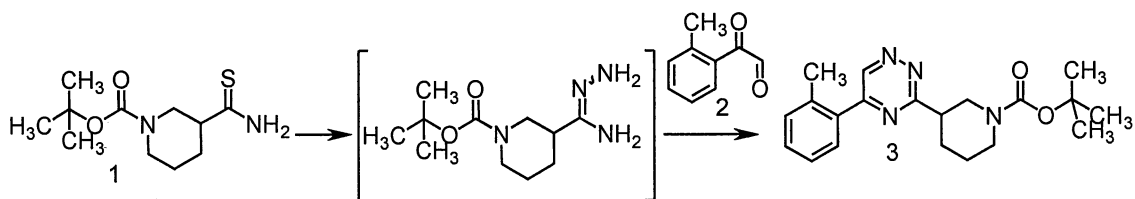
Dung dịch chứa rượu benzyl (83 μ L) trong THF khan (2mL) được bổ sung natri hydrua (24mg) trong điều kiện khí argon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp

chất 1 (100mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước một cách từ từ, và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-etyl axetat 95:5) để thu được 3-benzyloxy-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (67mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 278 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 240

Công thức 96



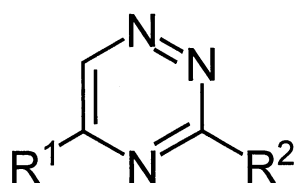
Dung dịch chứa hợp chất 1 (2,4g) và hydrazin hydrat (510 μ L) trong etanol (20 mL) được khuấy trong 7 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 2 (1,6g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15,5 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 1 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80: 20-60:40) để thu được 3-[1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (1,1g) ở dạng chất rắn màu vàng cam.

MS (APCI) 355 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 241-243

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 240 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 30 dưới đây.

Công thức 97

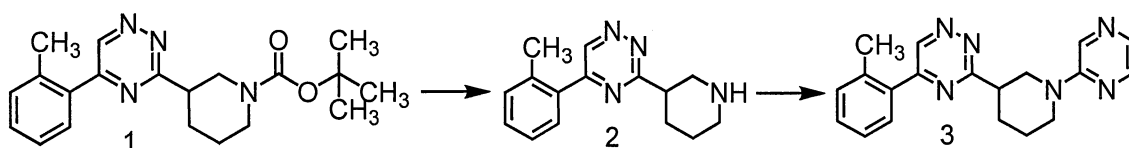


Bảng 30

Ví dụ	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺
241			262 (APCI)
242			359 (APCI)
243			212

Ví dụ tham khảo 244

Công thức 98



(1) Hợp chất 1 (1,1g) được bổ sung dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong ethyl axetat (4mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-90:10) để thu được hợp chất 2 (752mg) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

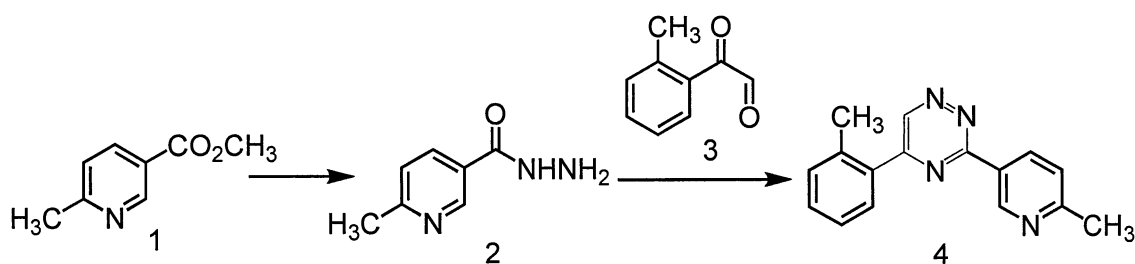
MS (APCI) 255 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (100mg), 2-iodopyrazin (111mg), xantphos (27mg), và sodium t-butoxit (57mg) được tạo huyền phù trong toluen (2mL), và huyền phù được loại khí trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó cho qua khí argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (14mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 50 phút ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 80:20-60:40) để thu được 3-[1-(pyrimidin-2-yl)-piperidin-3-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (49mg) ở dạng chất nhớt màu nâu nhạt.

MS (APCI) 333 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 245

Công thức 99



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (6,1g) trong metanol (80 mL) được bổ sung hydrazin hydrat (3,9mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 7 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, ethyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng ethyl axetat, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (4,2g) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS (APCI) 152 $[M+H]^+$

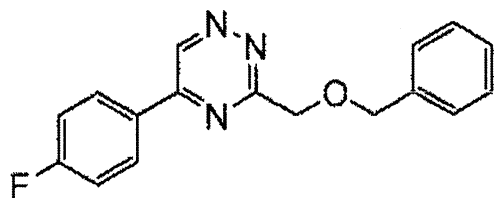
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (290mg) và hợp chất 3 (330mg) trong etanol (3mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung amoni axetat (745mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy

trong 30 phút ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được rửa bằng dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-50:50). Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp chứa hexan-dietyl ete (1: 1), được lọc, và được làm khô để thu được 3-(2-metyl-5-pyridyl)-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin (21 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (APCI) 263 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 246

Công thức 100

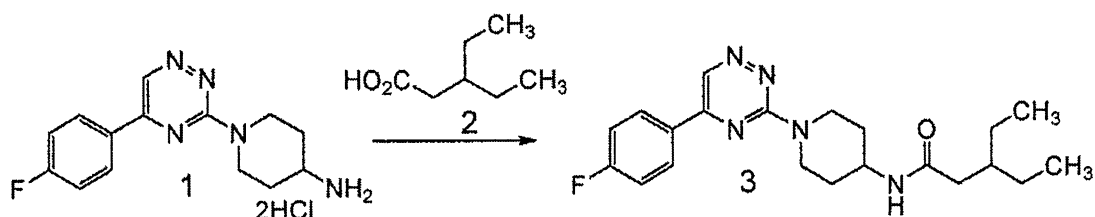


Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 245 để thu được 3-benzyloxymetyl-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin.

MS (APCI) 296 $[M+H]^+$

Ví dụ 247

Công thức 101



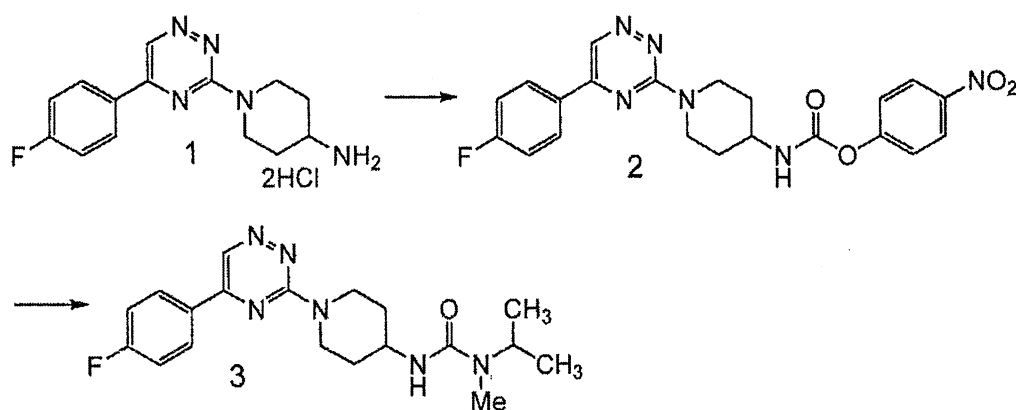
Hợp chất 1 (200mg) và hợp chất 2 (168mg) được hòa tan trong DMF (4 mL). Diisopropyletylamin (676μL) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (491mg) được bổ sung vào dung dịch này,

và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 21 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-etyl axetat; gradien: 95:5-50:50) để thu được 3-[4-[(3-ethylpentanoyl)amino]piperidino]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (224 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 386 $[M+H]^+$

Ví dụ 248

Công thức 102



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) và diisopropyletylamin (676 μ L) trong clorofom (12mL) được bổ sung 4-nitrophenyl cloformat (281mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (356 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 439 $[M+H]^+$

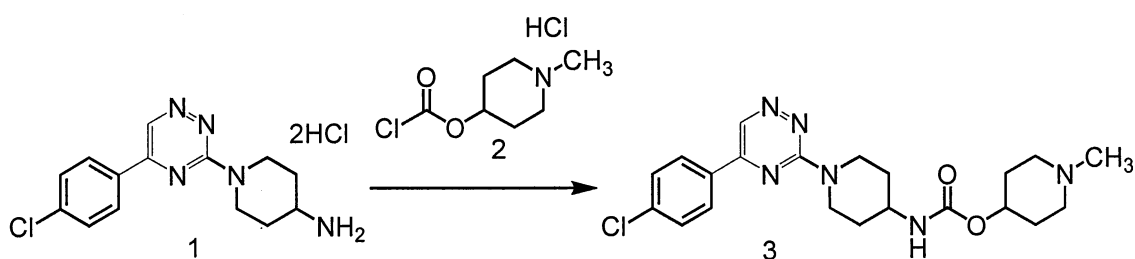
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (100mg) và diisopropyletylamin (340 μ L) trong clorofom (3mL) được bổ sung isopropylmetylamin (85mg), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa kali cacbonat, và được chiết hai lần bằng

clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong diisopropyl ete, được lọc, và được làm khô để thu được 5-(4-flophenyl)-3-[4-(N-isopropyl-N-metylureido) piperidino]-1,2,4-triazin (66 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 373 $[M+H]^+$

Ví dụ 249

Công thức 103

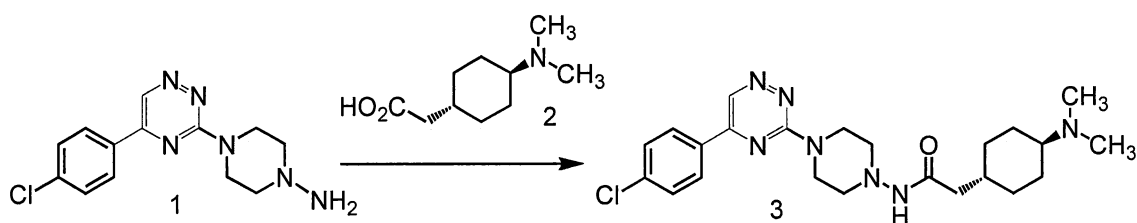


Hợp chất 1 (100mg) và hợp chất 2 (89mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (3mL). Diisopropyletylamin (240 μ L) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và dung dịch nước chứa kali cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch này, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-90:10) để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxycarbonylamino]piperidino]-1,2,4-triazin (95mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 431/433 $[M+H]^+$

Ví dụ 250

Công thức 104

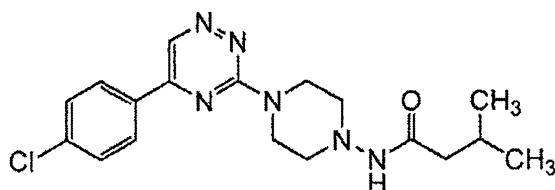


Hợp chất 1 (40mg) và hợp chất 2 (40mg) được hòa tan trong DMF (1,5mL). Diisopropyletylamin (96 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (79mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol 92:8) để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[4-[1-[trans-4-(dimethylamino)xyclohexyl]axetylaminopiperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (48mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 458 [M+H]⁺

Ví dụ 251

Công thức 105

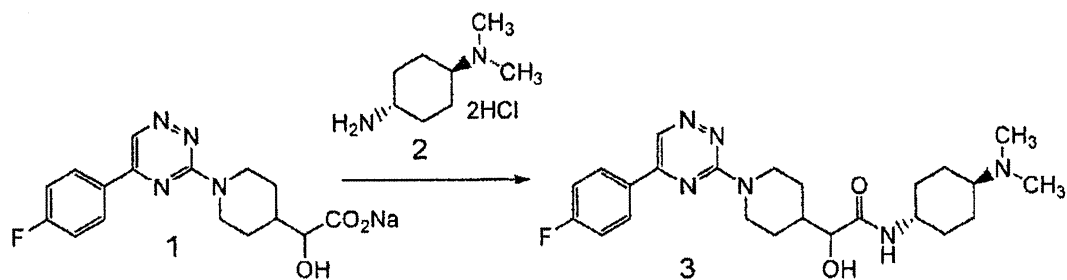


Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 250 để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(3-metylbutanoyl)amino]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin.

MS (ESI) 375/377 [M+H]⁺

Ví dụ tham khảo 252

Công thức 106

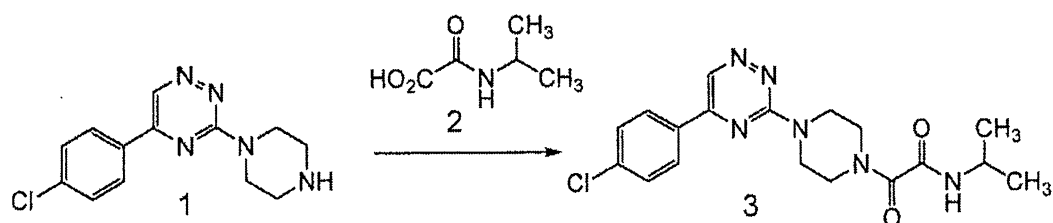


Hợp chất 1 (120mg) và hợp chất 2 (109mg) được hòa tan trong DMF (3,4 mL). Diisopropyletylamin (266 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (193mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, dung dịch nước chứa kali cacbonat được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-97:3) để thu được 3-[[4-[[[trans-4-(dimethylamino) xyclohexyl]carbamoyl]hydroxymetyl]piperidino]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (110 mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 457 [M+H]⁺

Ví dụ 253

Công thức 107



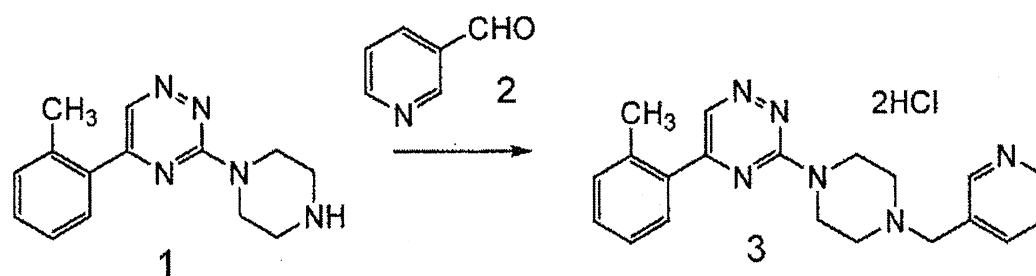
Hợp chất 1 (200mg) và hợp chất 2 (114mg) được hòa tan trong DMF (7 mL). Diisopropyletylamin (500 μ L) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflorophosphat (303mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão

hòa, và được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-97:3) để thu được 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(isopropylamino)oxalyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin (267mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 389 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 254

Công thức 108

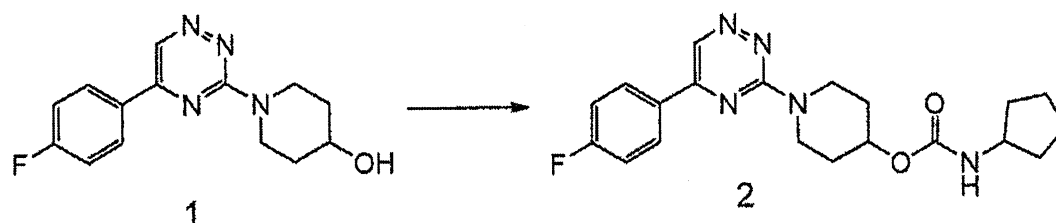


Dung dịch chứa hợp chất 1 (100mg) trong diclometan (4 L) được bổ sung hợp chất 2 (50mg), axit axetic (2 giọt) và natri triaxetoxibohydrua (120mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5), và phần cặn thu được được phản ứng với dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat để thu được 3-[4-(3-pyridylmethyl) piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin dihydroclorua (120mg) ở dạng bột màu vàng.

MS (ESI) 347 $[M+H]^+$

Ví dụ 255

Công thức 109

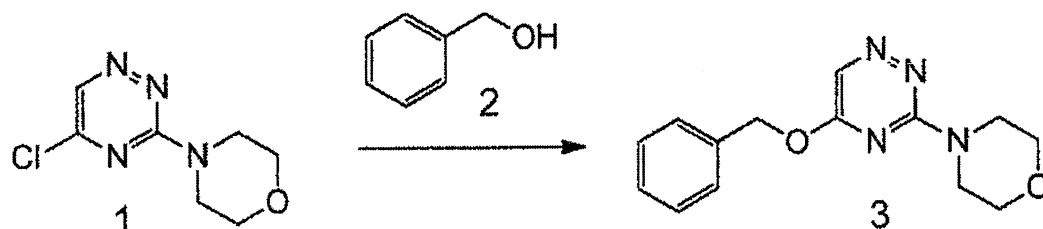


Dung dịch chứa hợp chất 1 (100mg) trong THF khan (3,6mL) được bổ sung xyclopentyl isoxyanat (51 μ L), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung đồng clorua (I) (36mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17,5 giờ ở nhiệt độ tương tự, và tiếp đó, xyclopentyl isoxyanat (25 μ L) được bổ sung vào, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước amoniac đặc, được pha loãng 3 lần, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-40:60) để thu được 3-[4-(N-xyclopentylcarbamoyloxy) piperidino]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (66mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 386 [M+H]⁺

Ví dụ tham khảo 256

Công thức 110



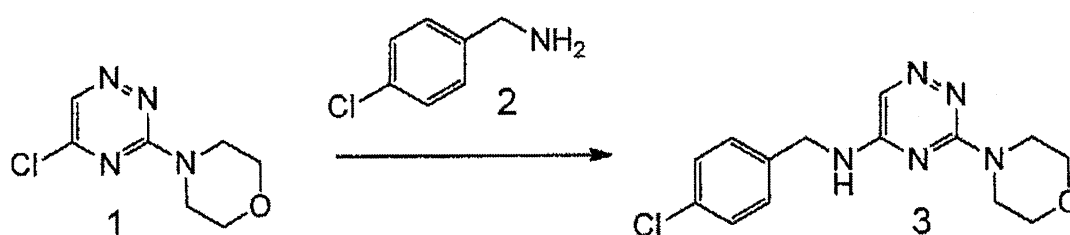
Huyền phù chứa natri hydrua (20mg) trong THF khan (2mL) được bổ sung hợp chất 2 (62 μ L) trong điều kiện khí argon, và huyền phù được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 1 (100mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 35 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước một cách từ từ, hỗn hợp phản ứng được chiết

hai lần bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 80:20-50:50) để thu được 5-benzyloxy-3-morpholino-1,2,4-triazin (127 mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 273 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 257

Công thức 111



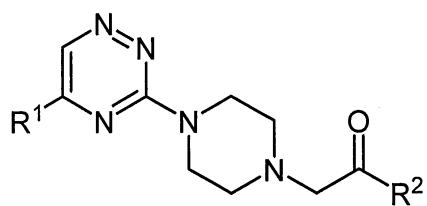
Dung dịch chứa hợp chất 1 (50mg) trong THF khan (1,2mL) được bổ sung diisopropyletylamin (65 μ L) và hợp chất 2 (36 μ L), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 50 phút ở nhiệt độ phòng, và sau đó được khuấy thêm 18 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết hai lần bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: clorofom-ethyl axetat 80: 20) để thu được 5-(4-clobenzyl) amino-3-morpholino-1,2,4-triazin (42mg) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS (APCI) 306/308 $[M+H]^+$

Ví dụ 258-262

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự phương pháp được đề cập ở ví dụ 2 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 31 dưới đây.

Công thức 112

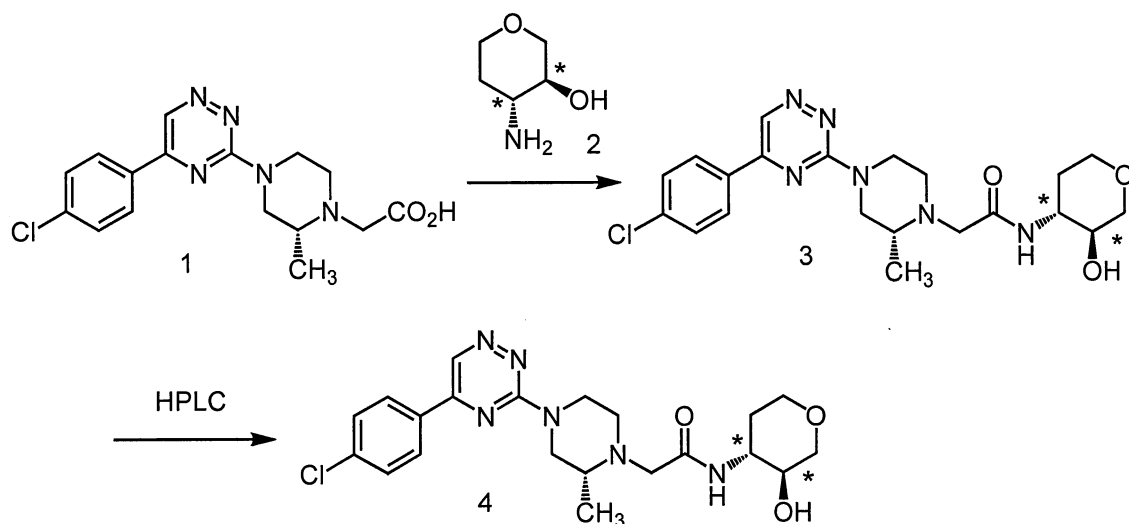


Bảng 31

Ví dụ	R ¹	R ²	MS[M+H] ⁺
258			471 (APCI)
259			452 (APCI)
260			504 (APCI)
261			506 (APCI)
262			522/524 (APCI)

Ví dụ tham khảo 263a và 263b

Công thức 113



(trong sơ đồ trên, hóa học lập thể đối với phần tử thế của nguyên tử cacbon được đánh dấu “*” có nghĩa là cấu hình trans, và không xác định rõ cấu hình tuyệt đối của chúng)

Hợp chất 1 (200mg), hợp chất 2 (74mg) và 1-hydroxybenzotriazol (101mg) được tạo huyền phù trong DMF (4mL). 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (165mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom. Lọc hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được raxemat của hợp chất 3 (224mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 447/449 $[M+H]^+$

Tiếp đó, hai đồng phân có cấu hình không gian khác nhau ở nguyên tử cacbon được đánh dấu “*” trong hợp chất 3 (206mg), là hỗn hợp không đối quang được tách bằng HPLC tuần hoàn (Chiralpak IF (30 x 250), methyl-tert-butyl ete/metanol/dietylamin = 80/20/0,1, tốc độ chảy: 20 mL/phút), phân đoạn chứa từng đồng phân được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 5-(4-

clophenyl)-3-[(3R)-4-[(trans-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)carbamoylmethyl]-3-methylpiperazin-1-yl]-1,2,4-triazin ở dạng chất rắn màu vàng (ví dụ 263a, chất rắn màu vàng, 86mg và ví dụ 263b, chất rắn màu vàng, 83mg).

Ví dụ 263a

Thời gian lưu: 11,28 phút (Chiralpak IF-3 (4,6 x 150), methyl-tert-butyl ete/metanol/dietylamin = 80/20/0,1, tốc độ chảy 0,5 mL/phút)

Độ tinh khiết quang học >99,8 % lượng dư chất đồng phân đối ảnh

MS (APCI) 447/449 [M+H]⁺

Ví dụ 263b (đồng phân không đối quang của ví dụ 263a)

Thời gian lưu: 13,14 phút

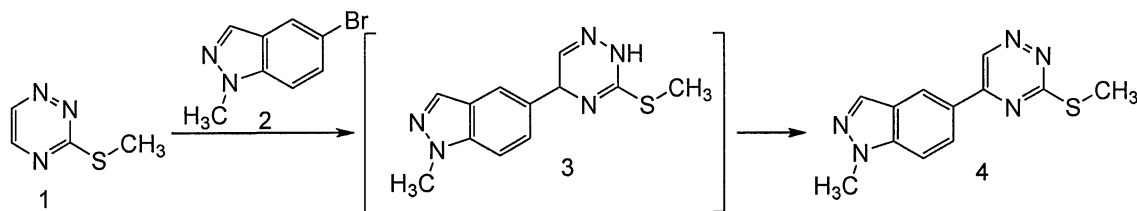
Độ tinh khiết quang học 99,73 % lượng dư chất đồng phân đối ảnh

MS (APCI) 447/449 [M+H]⁺

Để điều chế hợp chất của các ví dụ nêu trên, bất kỳ tác nhân phản ứng có trên thị trường hoặc hợp chất được điều chế bằng chuyển hóa hóa học từ các tác nhân phản ứng này theo các phương pháp điều chế thông thường và các phương pháp khác, có thể được dùng như là nguyên liệu ban đầu và chất trung gian. Ngoài ra, chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ tham khảo dưới đây.

Ví dụ tham khảo 1

Công thức 114



Dung dịch chứa hợp chất 2 (2,9g) trong THF khan (25mL) được làm lạnh xuống -78°C trong điều kiện khí argon, dung dịch chứa 1,64 mol/L n-butyllithi trong hexan (8,6mL) được bổ sung một cách nhỏ giọt vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ tương tự. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 1 (1,3 g) trong THF (15mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở -78°C. Dung dịch

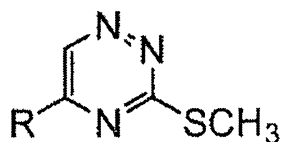
nước chứa 10% amoni clorua được bổ sung một cách từ từ vào dung dịch này để dừng phản ứng, và sau đó nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn thu được (sản phẩm thô 3) được hòa tan trong toluen (35mL)-dioxan (35mL), và 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon (2,8g) được bổ sung từng phần vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng dung dịch hỗn hợp của dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit và natri thiosulfat, nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan (2: 1), được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (2,3g) ở dạng chất rắn màu nâu.

MS (APCI) 258 $[M+H]^+$

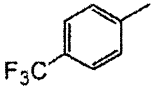
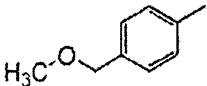
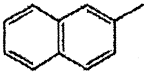
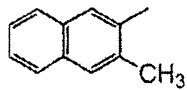
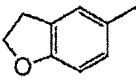
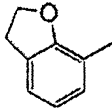
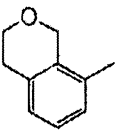
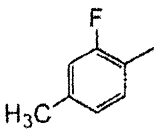
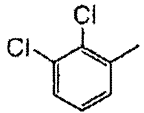
Ví dụ tham khảo 2-10

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 1 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 32 dưới đây.

Công thức 115

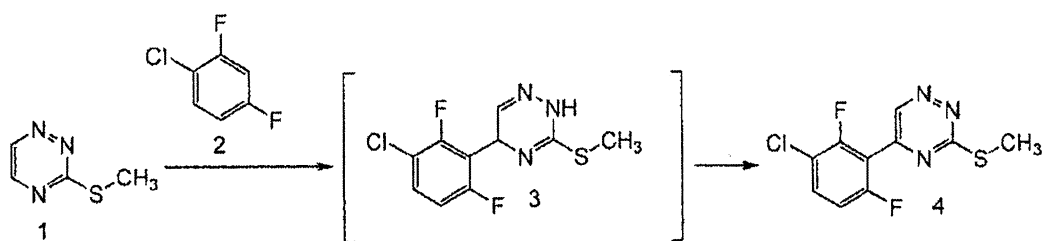


Bảng 32

Ví dụ tham khảo	R	Ms
2		APCI 272 [M+H] ⁺
3		APCI 248 [M+H] ⁺
4		APCI 254 [M+H] ⁺
5		APCI 268 [M+H] ⁺
6		APCI 246 [M+H] ⁺
7		APCI 246 [M+H] ⁺
8		APCI 260 [M+H] ⁺
9		APCI 236 [M+H] ⁺
10		APCI 272/274 [M+H] ⁺

Ví dụ tham khảo 11

Công thức 116

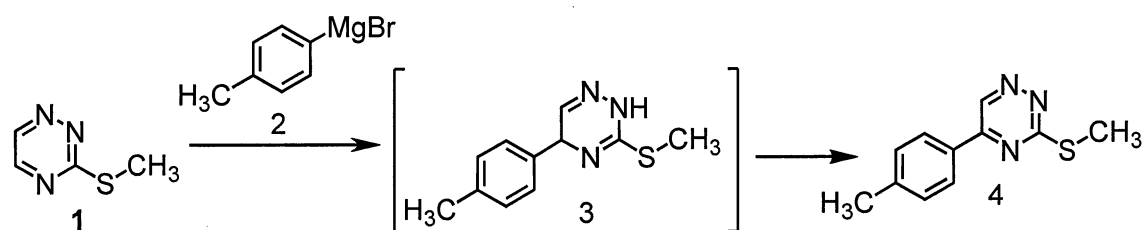


Dung dịch chứa hợp chất 2 (5,3mL) trong THF khan (60mL) được làm lạnh xuống -78°C trong điều kiện khí argon, dung dịch chứa 1,65 mol/L n-butyllithi trong hexan (29mL) được bổ sung một cách nhỏ giọt vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ tương tự. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 1 (4,0g) trong THF (20 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở -78°C . Dung dịch nước chứa 10% amoni clorua được bổ sung một cách từ từ vào dung dịch này để dừng phản ứng, và sau đó nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được (sản phẩm thô 3) được hòa tan trong toluen (160mL), và 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon (8,6g) được bổ sung từng phần vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng dung dịch hỗn hợp của dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit và natri thiosulfat, nước, và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong diisopropylete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (7,5g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 274/276 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$

Ví dụ tham khảo 12

Công thức 117



Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,0g) trong THF khan (250mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 0,5 mol/L hợp chất 2 trong THF (52mL) với đá lạnh

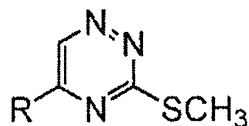
trong điều kiện khí argon. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được làm giảm một cách từ từ xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ, và sau đó axit clohydric loãng được bổ sung một cách từ từ ở điều kiện đá lạnh. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH trung hòa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó dung dịch được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được 3 được hòa tan trong toluen (250mL), và 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon (6,4g) được bổ sung từng phần vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng dung dịch hỗn hợp của dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit và natri thiosulfat, nước, và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan (1:2), được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (3,3g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 218 $[M+H]^+$

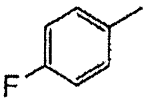
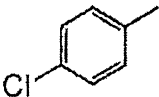
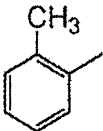
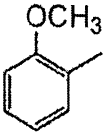
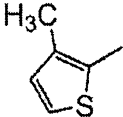
Ví dụ tham khảo 13-17

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 12 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 33 dưới đây.

Công thức 118

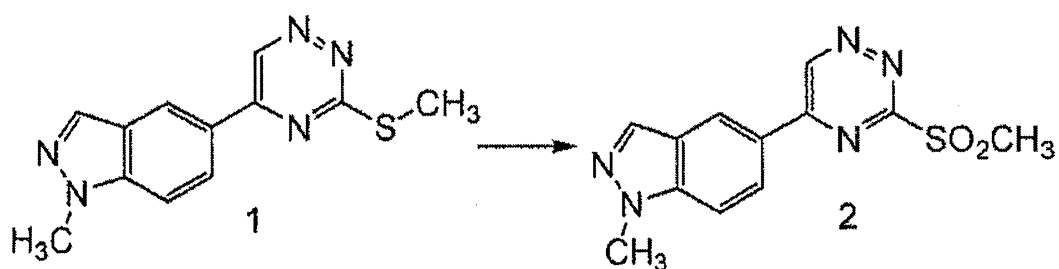


Bảng 33

Ví dụ tham khảo	R	Ms
13		APCI 222 [M+H] ⁺
14		APCI 238/240 [M+H] ⁺
15		APCI 218 [M+H] ⁺
16		APCI 234 [M+H] ⁺
17		ESI 224 [M+H] ⁺

Ví dụ tham khảo 18

Công thức 119



Dung dịch chứa hợp chất 1 (2,3g) trong diclometan (45mL) được bổ sung huyền phù nước chứa 25% axit m-cloperbenzoic (4,7g) trong diclometan (45 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch nước chứa natri thiosulfat, và sau đó dung dịch hỗn hợp của dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước (khoảng 1: 1) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và tinh thể thu được được rửa bằng nước và diclometan.

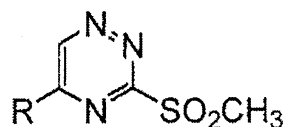
Dịch lọc được chiết bằng clorofom, được rửa bằng nước và nước muối, và sau đó được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn kết tinh thu được được kết hợp với tinh thể thu được trước đó, và các chất kết hợp được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (2,4g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 290 $[M+H]^+$

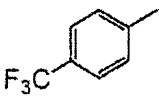
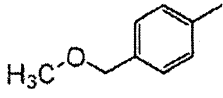
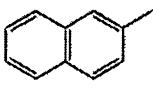
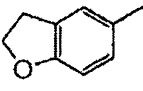
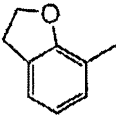
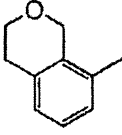
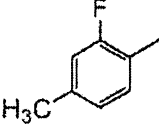
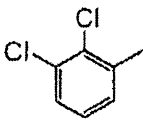
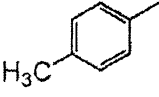
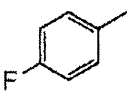
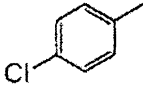
Ví dụ tham khảo 19-32

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 18 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 34 và 35 dưới đây.

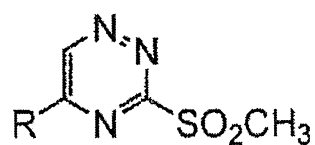
Công thức 120



Bảng 34

Ví dụ tham khảo	R	Ms
19		APCI 304 [M+H] ⁺
20		APCI 280 [M+H] ⁺
21		APCI 286 [M+H] ⁺
22		APCI 278 [M+H] ⁺
23		APCI 278 [M+H] ⁺
24		APCI 292 [M+H] ⁺
25		APCI 268 [M+H] ⁺
26		APCI 304/306 [M+H] ⁺
27		APCI 250 [M+H] ⁺
28		APCI 254 [M+H] ⁺
29		APCI 270/272 [M+H] ⁺

Công thức 121

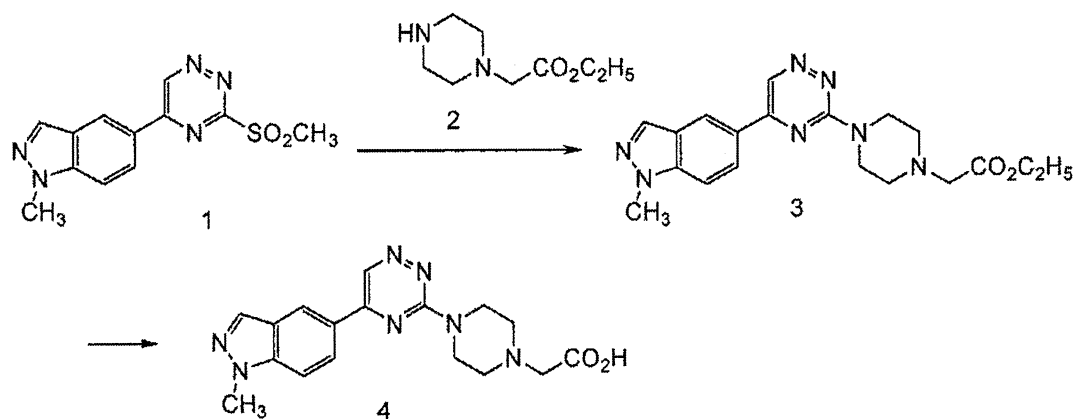


Bảng 35

Ví dụ tham khảo	R	Ms
30		APCI 250 [M+H] ⁺
31		APCI 266 [M+H] ⁺
32		

Ví dụ tham khảo 33

Công thức 122



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,2g) trong DMF (40mL) được bổ sung hợp chất 2 (1,8g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon. Sau khi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, hỗn hợp

phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước, dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: ethyl axetat-metanol; gradien: 100:0-90:10). Phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của ethyl axetat-hexan (1: 1), được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,3 g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 382 $[M+H]^+$

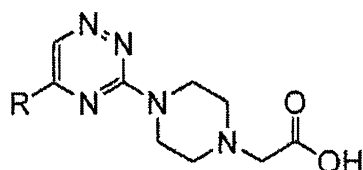
(2) Hợp chất 3 (1,3g) được hòa tan trong etanol (15mL)-THF (15mL), dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong nước, và sau đó dung dịch nước chứa 1 mol/L axit clohydric được bổ sung vào dung dịch này có đá lạnh để điều chỉnh pH của dung dịch đến pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5. Kết tủa được lọc, được rửa, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (1,3g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 354 $[M+H]^+$

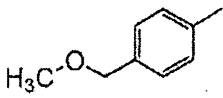
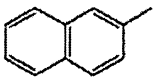
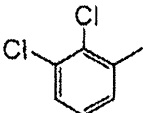
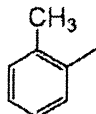
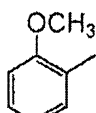
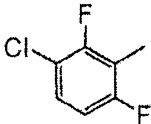
Ví dụ tham khảo 34-39

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 33 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 36 dưới đây.

Công thức 123

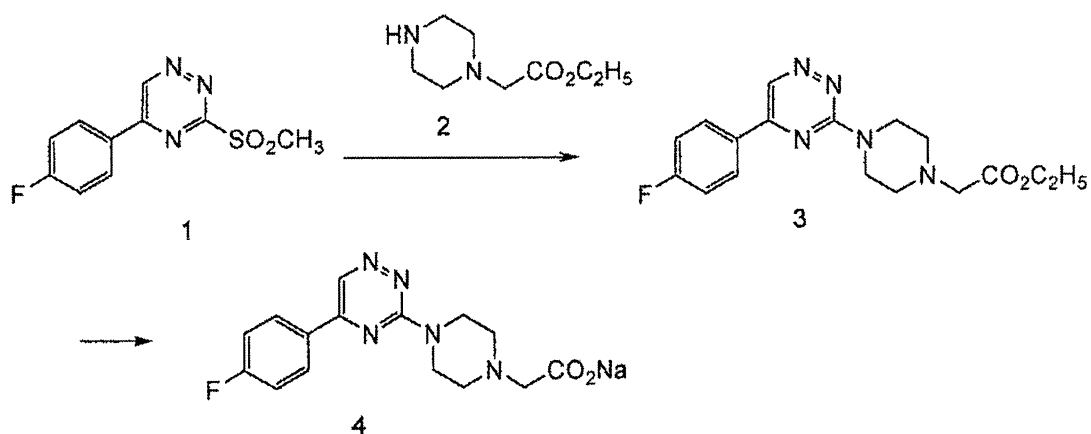


Bảng 36

Ví dụ tham khảo	R	Ms
34		344 [M+H] ⁺ ESI
35		350 [M+H] ⁺ APCI
36		368/370 [M+H] ⁺ APCI
37		314 [M+H] ⁺ APCI
38		330 [M+H] ⁺ APCI
39		370/372 [M+H] ⁺ APCI

Ví dụ tham khảo 40

Công thức 124



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (10g) trong axetonitril (200mL) được bổ sung hợp chất 2 (13,5mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 7,5 giờ ở nhiệt

độ phòng trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết hai lần bằng clorofom, và lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 50:50-0:100). Phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong diethyl ete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (10,2g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 346 $[M+H]^+$

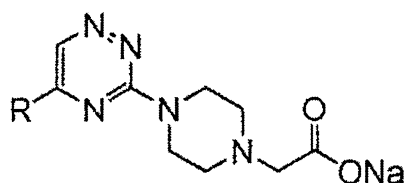
(2) Hợp chất 3 (10,2g) được hòa tan trong ethanol (80mL)-THF (10mL), dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit (22mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở điều kiện đá lạnh, và tiếp đó kết tủa được lọc, được rửa bằng dung môi hỗn hợp của THF:ethanol (1:1), và được làm khô để thu được hợp chất 4 (10g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 316 $[M-Na]^+$

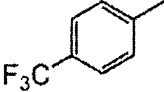
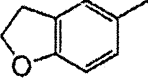
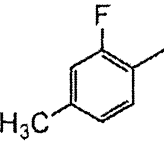
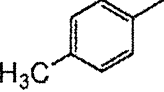
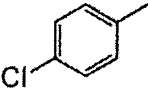
Ví dụ tham khảo 41-45

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 40 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 37 dưới đây.

Công thức 125

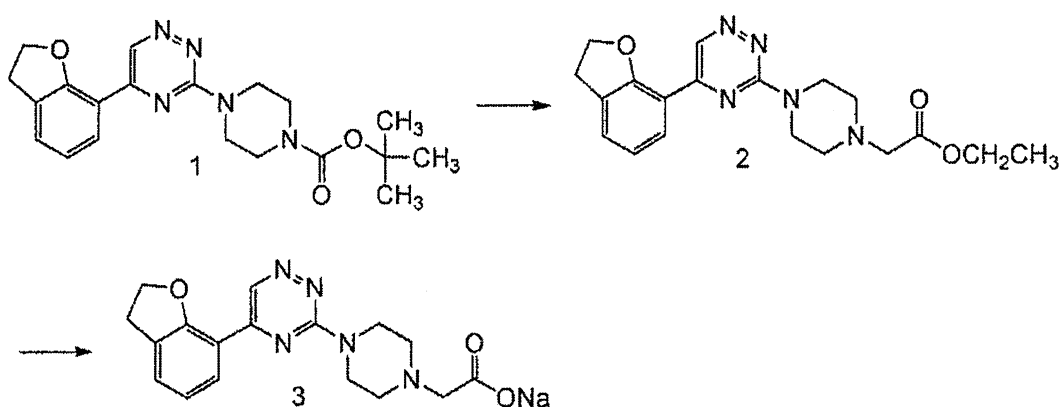


Bảng 37

Ví dụ tham khảo	R	Ms
41		366 [M-Na]- ESI
42		340 [M-Na]- ESI
43		330 [M-Na]- ESI
44		312 [M-Na]- ESI
45		332/334 [M-Na]- ESI

Ví dụ tham khảo 46

Công thức 126



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1240mg) trong clorofom (6mL) được bổ sung axit trifloaxetic (6mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng clorofom, và sau đó dung dịch nước chứa kali cacbonat được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được

làm khô trên kali cacbonat, và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong axetonitril (32mL), tiếp đó ethyl cloaxetat (420 μ L) và natri cacbonat (1030mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó được pha loãng bằng ethyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-ethyl axetat; gradien: 70:30-50:50) để thu được hợp chất 2 (672mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 370 $[M+H]^+$

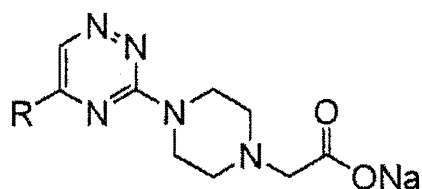
(2) Hợp chất 2 (672mg) được hòa tan trong etanol (10mL)-THF (10mL). Dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (1,8mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (582mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 340 $[M-Na]^+$

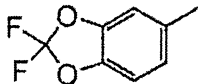
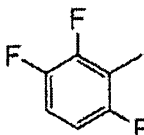
Ví dụ tham khảo 47-48

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 46 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 38 dưới đây.

Công thức 127

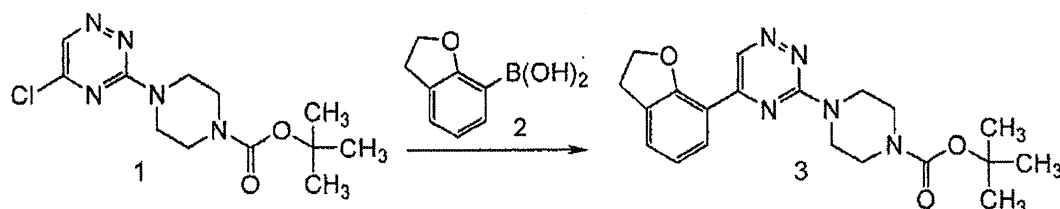


Bảng 38

Ví dụ tham khảo	R	Ms
47		378 [M-Na]- ESI
48		352 [M-Na]- ESI

Ví dụ tham khảo 49

Công thức 128



Dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất 1 (100mg), hợp chất 2 (109mg), và diclobis(triphenylphosphin) paladi (12mg) trong dioxan (3,3mL) được bổ sung dung dịch nước chứa 2 mol/L natri cacbonat (0,7mL), hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 85:15-50:50) để thu được hợp chất 3 (97mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

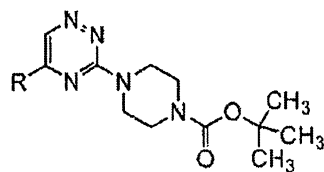
MS (APCI) 384 [M+H]⁺

Ví dụ tham khảo 50-62

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 49 để thu được hợp chất được

mô tả trong bảng 39 và 40 dưới đây.

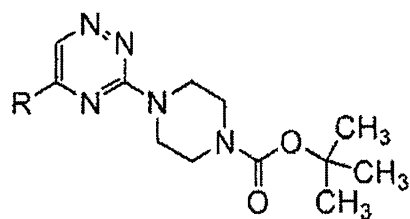
Công thức 129



Bảng 39

Ví dụ tham khảo	R	Ms
50		APCI 398 [M+H] ⁺
51		APCI 399 [M+H] ⁺
52		APCI 376/378 [M+H] ⁺
53		APCI 396 [M+H] ⁺
54		APCI 412/414 [M+H] ⁺
55		APCI 360 [M+H] ⁺
56		APCI 378 [M+H] ⁺
57		APCI 396 [M+H] ⁺
58		APCI 394 [M+H] ⁺
59		APCI 368 [M+H] ⁺

Công thức 130

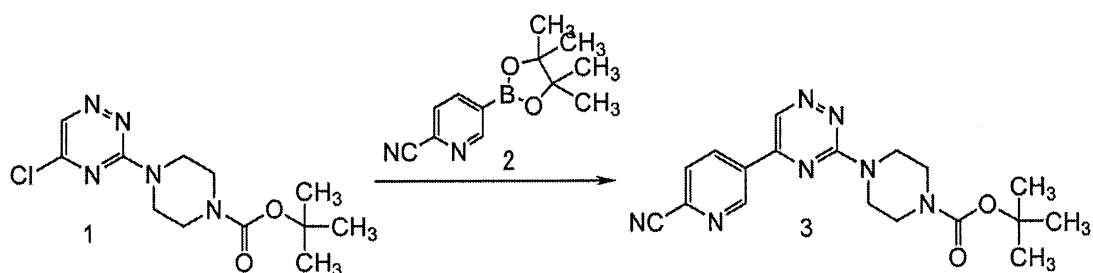


Bảng 40

Ví dụ tham khảo	R	Ms
60		3136226 APCI 410 [M+H] ⁺
61		3098814 APCI 384 [M+H] ⁺
62		3096558 APCI 398 [M+H] ⁺

Ví dụ tham khảo 63

Công thức 131



Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (200mg), hợp chất 2 (169mg), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (31mg), dung dịch chứa 1 mol/L tri-*t*-butylphosphin toluen (66 μ L), và xesi cacbonat (870mg) trong THF (12mL) được loại khí trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu, và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất

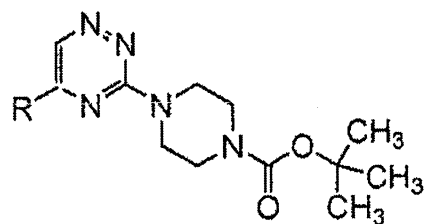
giảm, và phần cặn kết tinh thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (157mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 368 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 64

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 63 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 41 dưới đây.

Công thức 132

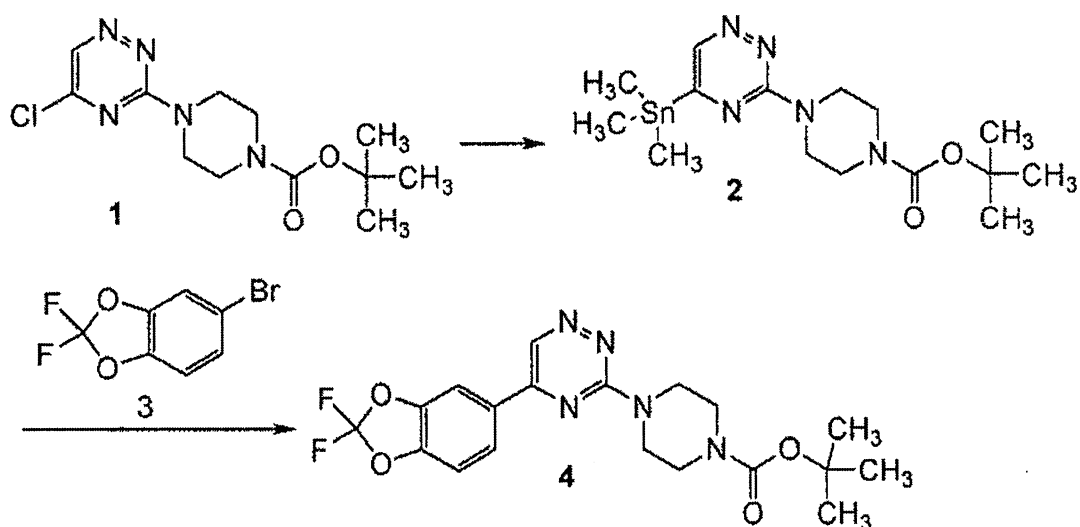


Bảng 41

Ví dụ tham khảo	R	Ms
64		APCI 396 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 65

Công thức 133



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (2,0g) trong dioxan (6mL) được loại khí trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hexametylditin (2,5mL) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (233mg), hỗn hợp phản ứng này được loại khí một lần nữa trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,3 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 95:5-75:25-50:50), và sản phẩm thô thu được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 95:5-70:30-34:66) để thu được hợp chất 2 (1,3g) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 426/428/430 $[M+H]^+$

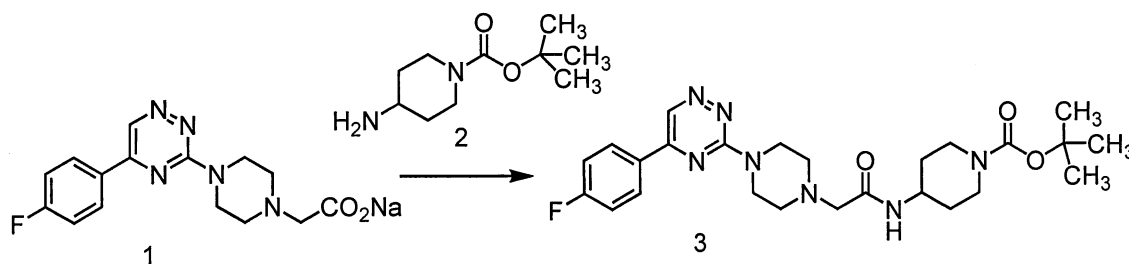
(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (250mg) và hợp chất 3 (138mg) trong dioxan (6mL) được loại khí trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin) paladi (850mg), và hỗn hợp phản ứng này được loại khí một lần nữa trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon, khuấy trong 17,5 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và dung dịch nước chứa 10% kali florua được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này

được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80:20-50:50) để thu được hợp chất 4 (192mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 422 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 66

Công thức 134



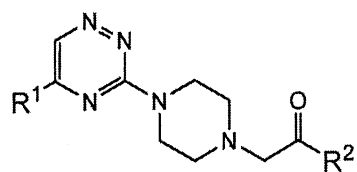
Hợp chất 1 (1,0g) và hợp chất 2 (885mg) được tạo huyền phù trong DMF (20mL). Diisopropyletylamin (1,0mL), 1-hydroxybenzotriazol (598mg) and 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (848 mg) được bổ sung vào huyền phù này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được hợp chất 3 (1,6 g) ở dạng bột màu vàng.

MS (APCI) 500 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 67-75

Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 66 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 42 dưới đây.

Công thức 135

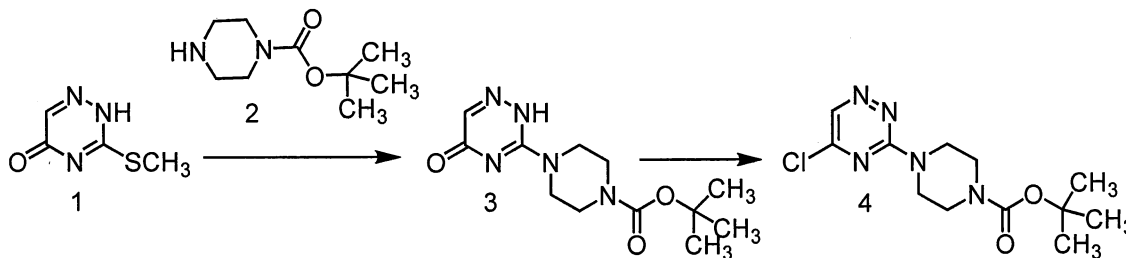


Bảng 42

Ví dụ tham khảo	R ¹	R ²	Ms
67			516/518 APCI [M+H] ⁺
68			472 APCI [M+H] ⁺
69			486 APCI [M+H] ⁺
70			534/536 APCI [M+H] ⁺
71			518 APCI [M+H] ⁺
72			546/548 APCI [M+H] ⁺
73			532/534 [M+H] ⁺ APCI
74			542/544 ESI [M+H] ⁺
75			542 ESI [M+H] ⁺

Ví dụ tham khảo 76

Công thức 136



(1) Hợp chất 1 (5,0g) và hợp chất 2 (19,5g) được tạo huyền phù trong THF (175mL), và huyền phù được khuấy trong 18 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (6,5g) ở dạng chất rắn không màu.

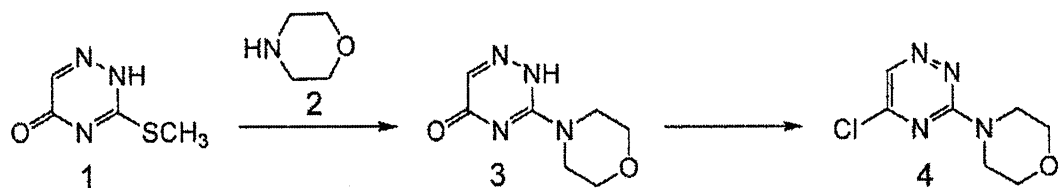
MS (APCI) 282 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa triphenylphosphin (699mg) trong dioxan (22mL) được bổ sung N-closuxinimit (356mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 3 (150mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat, và triethylamin (296 μ L) và nước được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó được lọc để loại bỏ chất không tan, và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được tinh chế ngay bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat 80: 20) để thu được hợp chất 4 (146mg) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS (APCI) 300/302 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 77

Công thức 137



(1) Hợp chất 1 (5,0g) và hợp chất 2 (9,1g) được tạo huyền phù trong THF (180mL), và huyền phù được khuấy trong 20 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (5,8g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

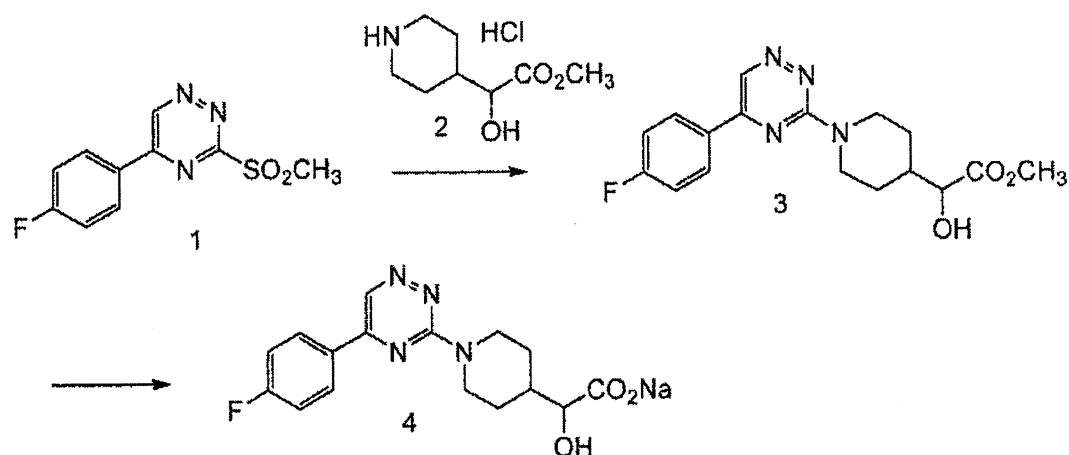
MS (APCI) 183 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa triphenylphosphin (13,0g) trong dioxan (550mL) được bổ sung N-closuxinimit (6,7g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 3 (3,0g), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong chậu đá, triethylamin (5,1mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa bằng dioxan, và sau đó dịch lọc thu được được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được tinh chế ngay bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 95:5-75:25) để thu được hợp chất 4 (2,5g) ở dạng chất rắn màu vàng cam.

MS (APCI) 201/203 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 78

Công thức 138



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (500mg) và hợp chất 2 (624mg) trong axetonitril (6mL) được bổ sung diisopropyletylamin (1040 μ L), và huyền phù được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom, và lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-etyl axetat 67: 33) để thu được hợp chất 3 (409mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

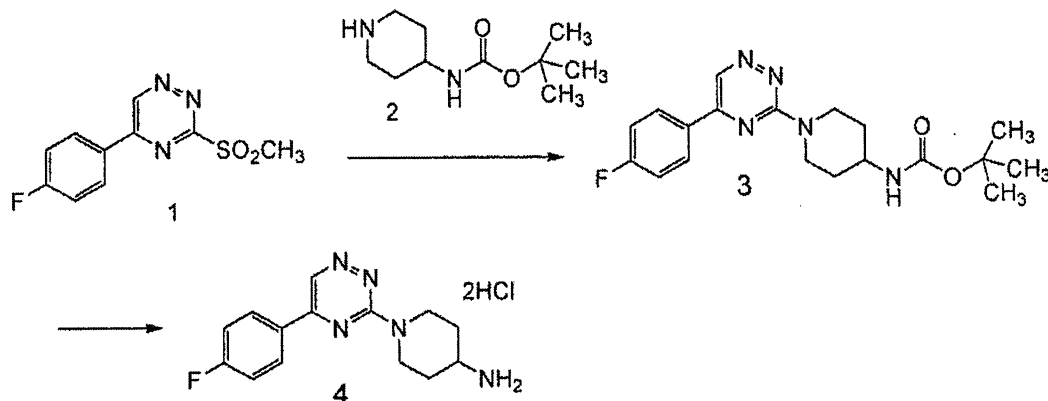
MS (APCI) 347 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (400mg) được hòa tan trong metanol (2,3ml), dung dịch nước chứa 2 mol/L natri hydroxit (1,2mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất kết tủa được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (184mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 331 $[M-Na]^+$

Ví dụ tham khảo 79

Công thức 139



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,0g) và hợp chất 2 (2,37g) trong THF (300 mL) được bổ sung triethylamin (3,3mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung DMF (100 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm 7 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước muối, và sau đó được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 65:35-50:50) để thu được hợp chất 3 (3,29g) ở dạng chất rắn màu vàng.

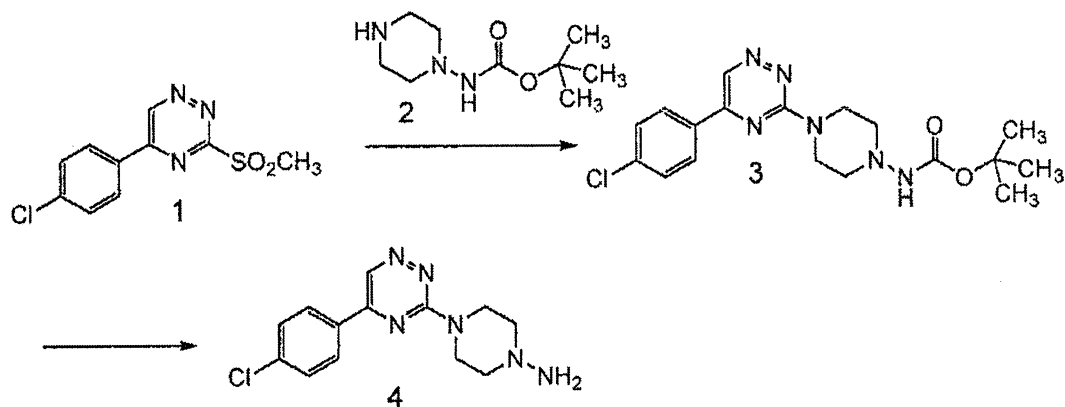
MS (APCI) 374 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (664mg) trong THF (20mL) được bổ sung dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (10mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (599mg) ở dạng bột màu vàng nhạt.

MS (APCI) 274 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 80

Công thức 140



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (450mg) trong axetonitril (16mL) được bổ sung hợp chất 2 (403mg) và diisopropyletylamin (580μl), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon, và sau đó được khuấy thêm 4 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-50:50) để thu được hợp chất 3 (390mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

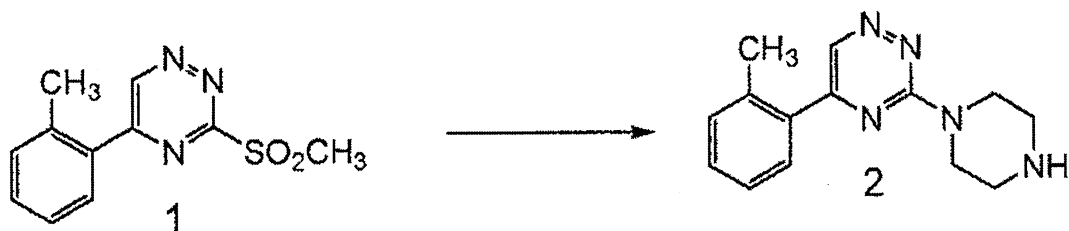
MS (ESI) 391/393 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (390mg) trong clorofom (2mL) được bổ sung axit trifloaxetic (2mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (296mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) 291/293 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 81

Công thức 141



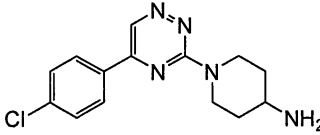
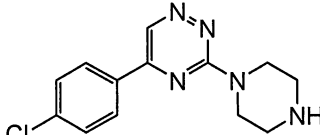
Dung dịch chứa hợp chất 1 (750mg) trong THF (30mL) được bổ sung piperazin (1,3g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng dung dịch nước chứa 20% kali cacbonat, và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-10% nước amoniac/metanol; gradien: 97:3-90:10) để thu được hợp chất 2 (524mg) ở dạng chất nhớt màu vàng.

MS (APCI) 256 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 82-83

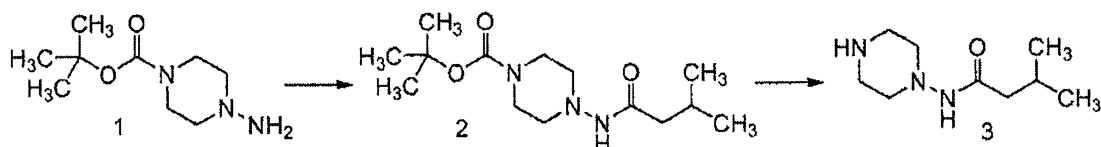
Hợp chất ban đầu tương ứng được xử lý theo phương pháp tương tự như phương pháp được đề cập trong ví dụ tham khảo 79 hoặc ví dụ tham khảo 80 để thu được hợp chất được mô tả trong bảng 43 dưới đây.

Bảng 43

Ví dụ tham khảo	Công thức	MS[M+H] ⁺	Muối	Phương pháp
82		290/292 APCI	2HCl	Phương pháp tương tự như nêu trong ví dụ tham khảo 79
83		276/278 APCI		Phương pháp tương tự như nêu trong ví dụ tham khảo 80

Ví dụ tham khảo 84

Công thức 142



(1) Hợp chất 1 (100mg) và diisopropylethylamin (240μL) được hòa tan trong clorofom, isovaleryl clorua (217μL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (120 mg) ở

dạng chất rắn không màu.

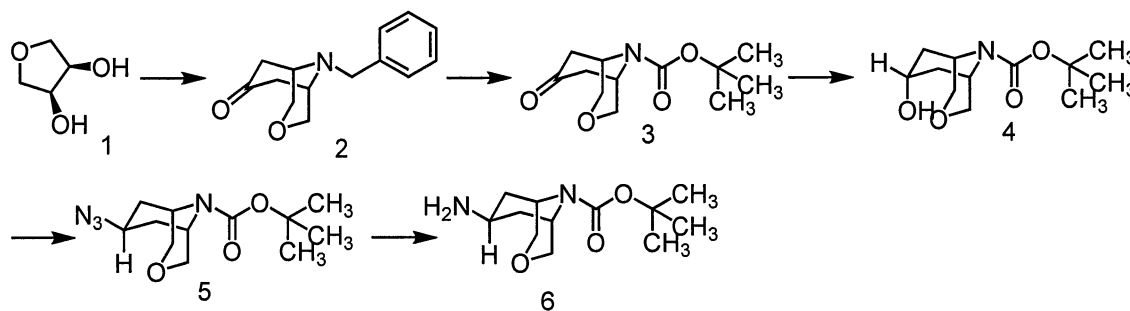
MS (APCI) 286 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 2 (120mg) trong clorofom (1mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (74mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) 186 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 85

Công thức 143



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (10mL) trong nước (120mL) được bổ sung natri periodat (13g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axetonitril (180mL), và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, axetonitril (180mL) được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong nước, và tiếp đó axit axeton-1,3-dicarboxylic (17,8g) và axit clohydric đặc (6,6mL) được bổ sung vào dung dịch này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt benzylamin ở nhiệt độ phòng trên 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ sau khi gia nhiệt lên $50^{\circ}C$. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit được bổ sung vào, độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến khoảng từ 9 đến 10, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên kali cacbonat, và

dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (9,9g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (ESI) 232 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (3,0g) được hòa tan trong metanol (40mL). 20% paladi hydroxit chứa nước trên cacbon (900mg) và di-t-butyl dicacbonat (3,1g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được thổi qua khí argon, và sau đó di-t-butyl dicacbonat (1,0g) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Paladi hydroxit trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (2,6g) ở dạng chất rắn không màu.

(3) Hợp chất 3 (1,0g) được hòa tan trong metanol (10mL). Natri borohydrua (157mg) được bổ sung vào dung dịch này ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ tương tự, và sau đó được khuấy thêm 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lại natri borohydrua (157mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm 1 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (917mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 244 $[M+H]^+$

(4) Hợp chất 4 (400mg) được hòa tan trong THF (16mL). Diphenylphosphoryl azit (1360mg), triphenylphosphin (1280mg) và dung dịch chứa 2,2 mol/L diethyl azodicarboxylat/toluen (2,3mL) được bổ sung vào dung dịch này ở điều kiện đá lạnh, và nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng

nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 100:0-80:20) để thu được hợp chất 5 (320mg) ở dạng chất nhớt không màu.

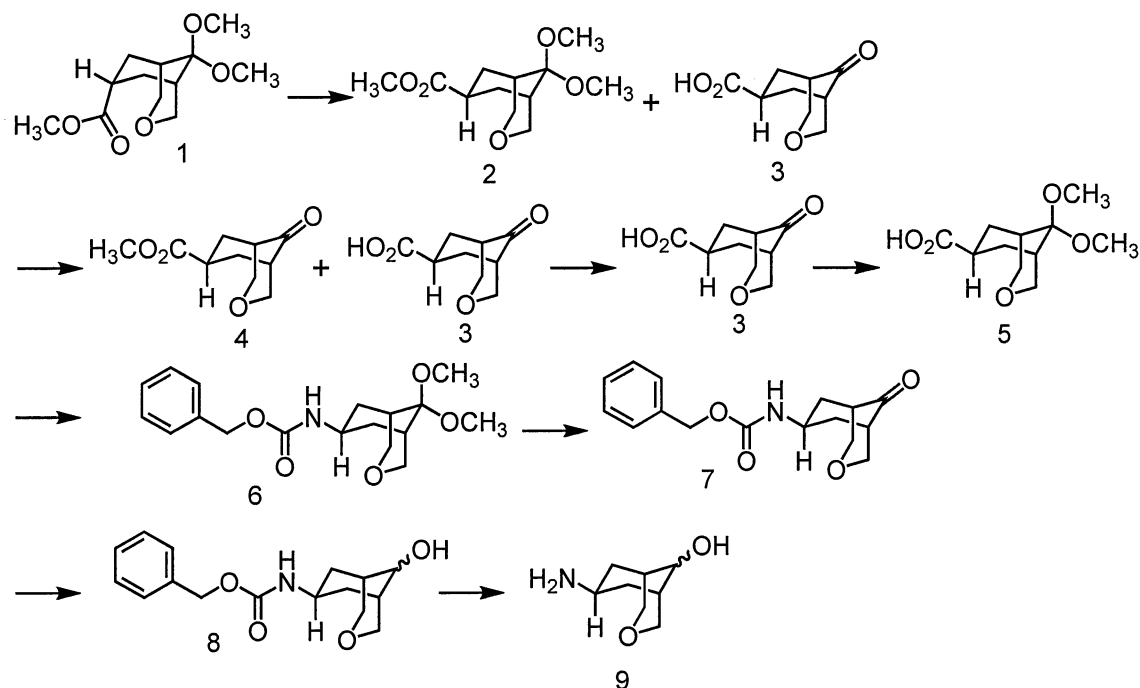
MS (APCI) 269 $[M+H]^+$

(5) Hợp chất 5 (320mg) được hòa tan trong metanol (10mL). 10% paladi chứa nước trên cacbon (160mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 6 (280mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 243 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 86

Công thức 144



(1) Hợp chất 1 (13,6g) được điều chế theo phương pháp như được mô tả trong Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 16 (2006) trang 5408 được hòa tan trong metanol (80mL). Dung dịch chứa 5 mol/L natri metoxit trong

metanol (16,7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được pha loãng bằng diethyl ete, 0,5 mol/L axit clohydric được bổ sung vào dung dịch này, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi để thu được hỗn hợp của hợp chất 2 và hợp chất 3.

Hỗn hợp thu được được hòa tan trong axeton (80 mL). Amberlyst 15 (Aldrich, 1,4g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hỗn hợp của hợp chất 3 và hợp chất 4. Sau đó, hỗn hợp thu được được hòa tan trong metanol (120mL), và dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (120mL) được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 1 mol/L axit clohydric, và sau đó metanol được làm bay hơi, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong diethyl ete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (5,0g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 185 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (2,0g) được hòa tan trong metanol (24mL), methyl orthoformat (8,0mL) và Amberlyst 15 (Aldrich, 200mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3,5 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat-hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 5 (1040mg) ở dạng chất rắn không màu.

Hợp chất 5 (1040mg) được hòa tan trong toluen (25mL). Diphenylphosphoryl azit (1490mg) và triethylamin (750 μ L) được bổ sung vào

dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 80°C. Sau đó, rượu benzyl (4,6mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 70:30-50:50) để thu được hợp chất 6 (954 mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 336 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 6 (954mg) được hòa tan trong axeton (15mL). Amberlyst 15 (Aldrich, 280mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (833mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 290 $[M+H]^+$

(4) Hợp chất 7 (350mg) được hòa tan trong metanol (12mL), và natri borohydrua (92mg) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa amoni clorua, và metanol được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 8 (chất rắn không màu, 362mg) ở dạng hỗn hợp cis:trans (1:1).

MS (APCI) 292 $[M+H]^+$

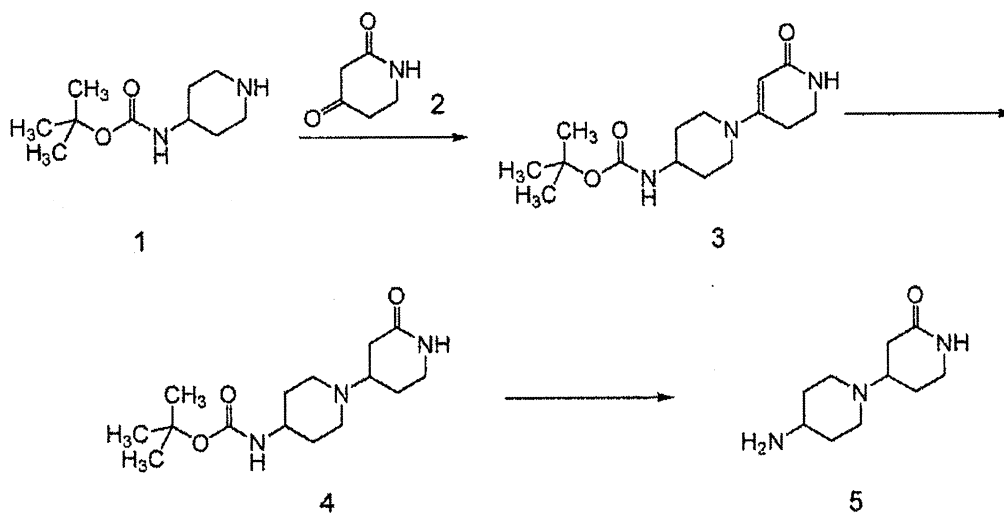
(5) Hợp chất 8 (352mg) được hòa tan trong etanol (12mL), 5% paladi chứa nước trên cacbon (100mg) được bổ sung vào dung dịch này, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4,5 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được làm khô để thu được

hợp chất 9 (chất rắn không màu, 180mg) ở dạng hỗn hợp cis:trans (1:1).

MS (APCI) 158 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 87

Công thức 145



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (2,0g) trong clorofom (5mL) được bổ sung hợp chất 2 (1,24g) và axit axetic (0,63mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-95:5), và được làm khô để thu được hợp chất 3 (900 mg) ở dạng chất rắn màu nâu.

MS (APCI) 296 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (900mg) được hòa tan trong metanol (15mL), natri borohydrua (340mg) được bổ sung vào dung dịch này theo ba phần ở điều kiện đá lạnh, và nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-

metanol; gradien: 100:0-90:10), và được làm khô để thu được hợp chất 4 (390mg) ở dạng chất rắn không màu.

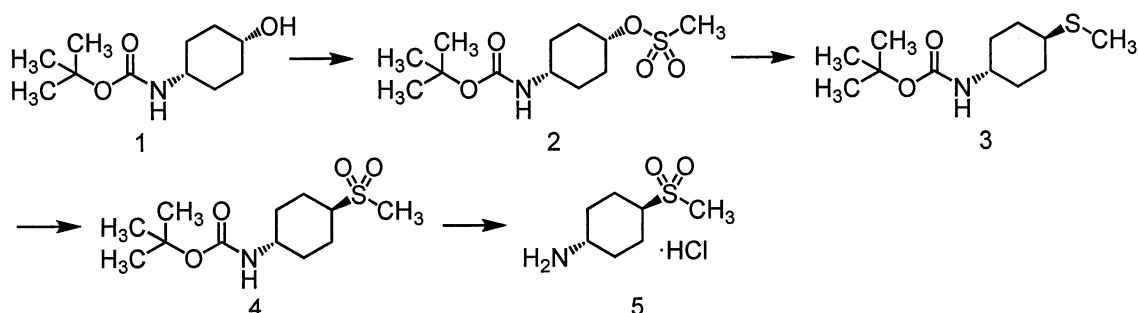
MS (APCI) 298 $[M+H]^+$

(3) Dung dịch chứa hợp chất 4 (390mg) trong clorofom (6,5mL) được bổ sung axit trifloaxetic (6,5mL) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol). Chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 5 (201mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 198 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 88

Công thức 146



(1) Hợp chất 1 (999,5mg) được hòa tan trong clorofom (10mL), trietylamin (650 μ L) và axit metansulfonic khan được bổ sung vào dung dịch này trong điều kiện làm mát bằng chậu nước đá, và dung dịch này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng clorofom, được rửa bằng nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp chứa hexan thường và etyl axetat, và sau đó được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 2 (1056,1mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 311 $[M+NH_4]^+$

(2) Hợp chất 2 (501,0mg) được hòa tan trong dimetylformamit (5,5mL), natri

metanthiolat (237,9mg) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 93:7-80:20) để thu được hợp chất 3 (77,5mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 146 $[M-C_5H_8O_2+H]^+$

(3) Hợp chất 3 (70,0mg) được hòa tan trong clorofom (3mL). 30% axit m-cloperbenzoic chứa nước (168,1mg) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng clorofom, được rửa bằng dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 4 (80,0mg) ở dạng chất rắn không màu.

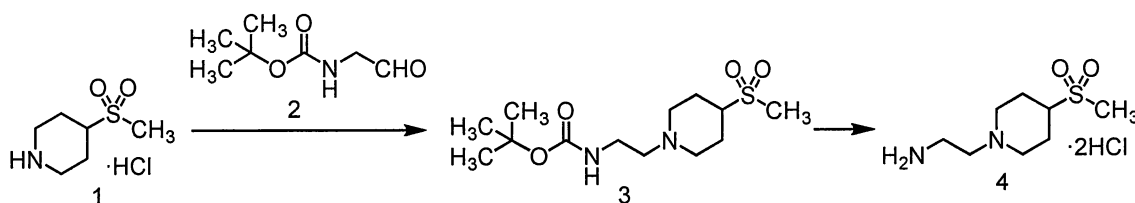
MS (APCI) 295 $[M+NH_4]^+$

(4) Hợp chất 4 (78,0mg) được tạo huyền phù trong metanol (3mL), dung dịch chứa 4 mol/L hydrogen clorua trong etyl axetat (705 μ L) được bổ sung vào huyền phù này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 5 (61,2mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (APCI) 178 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 89

Công thức 147



(1) Hợp chất 1 (900,0mg) được tạo huyền phù trong clorofom (9mL). Axit axetic (258 μ L), hợp chất 2 (1594,4mg), trietylamin (628 μ L), và natri triaxetoxybohydra (1432,8mg) được bổ sung vào huyền phù này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, và sau đó được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-92:8) để thu được hợp chất 3 (1265,3mg) ở dạng chất rắn không màu.

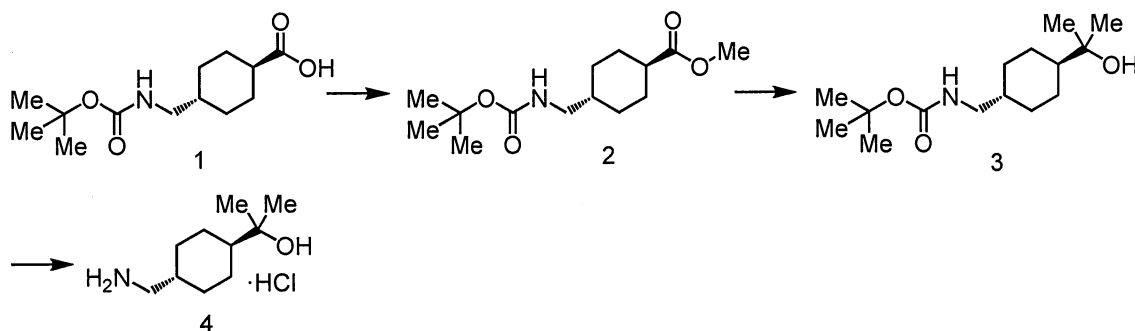
MS (APCI) 307 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (1255,1mg) được hòa tan trong clorofom (13mL). Axit trifloaxetic (13mL) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi, và phần cặn thu được được tạo huyền phù trong metanol (15mL), và sau đó dung dịch chứa 4 mol/L hydro clorua trong 1,4-dioxan (10mL) được bổ sung vào huyền phù này, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 4 (1059,7mg) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS (APCI) 207 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 90

Công thức 148



(1) Hợp chất 1 (5,90g) được hòa tan trong metanol (20mL), và dung dịch chứa 2 mol/L trimethylsilyldiazometan trong hexan (12,6mL) được bổ sung vào dung

dịch này trong điều kiện khí nitơ và làm lạnh bằng chậu nước đá. Sau một vài giờ, dung dịch chứa 2 mol/L trimethylsilyldiazometan trong hexan (20mL) được bổ sung vào dung dịch này, để khẳng định rằng màu vàng không xuất hiện trong dung dịch phản ứng, dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được loại bỏ để làm kết tinh ở nhiệt độ phòng, được tạo huyền phù và được rửa trong hexan, và sau đó được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 2 (6,50g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (ESI) 272 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (5,43g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL), dung dịch chứa 3 mol/L methylmagie bromua trong diethyl ete (28mL) được bổ sung một cách nhỏ giọt vào dung dịch này trong điều kiện khí nitơ và làm lạnh bằng chậu nước đá. Sau khi bổ sung từng giọt kết thúc, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri clorua và dung dịch nước chứa amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri clorua bão hòa, được khô trên magie sulfat, và sau đó dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 75:25-50:50) để thu được hợp chất 3 (2,75g) ở dạng chất rắn không màu.

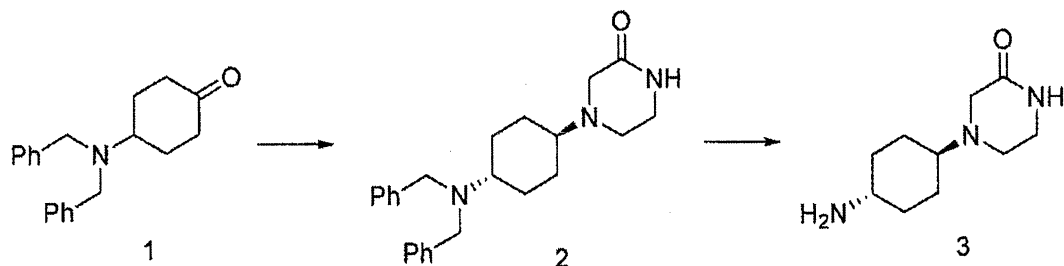
MS (ESI) 272 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 3 (2,71g) được bổ sung axit trifloaxetic (11,56mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, axit clohydric đặc và metanol được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 phút. Sau khi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, etanol và dietylete được bổ sung vào phần cô đặc, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 4 (3,43g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (APCI) 172 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 91

Công thức 149



(1) Hợp chất 1 (10,0g) được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (60mL). Hợp chất 2 (3,75g), tetrahydrofuran (40mL), và axit axetic (2,93mL) được bổ sung vào huyền phù này, và sau đó 1,2-dicloetan (40mL), tetrahydrofuran (60mL), và natri triaxetoxibohydrua (8,67g) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô trên magie sulfat, sau đó làm bay hơi dung môi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol 95:5) để thu được hợp chất 2 (5,335g) ở dạng chất rắn không màu.

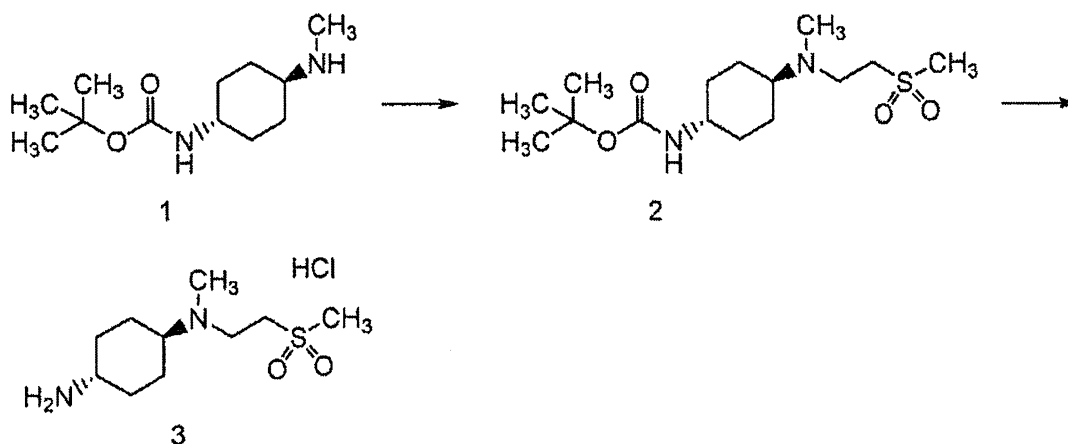
MS (APCI) 378 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (2,50g) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa metanol (80mL) và tetrahydrofuran (40mL). 10% Paladi trên cacbon (0,80g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 21 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện áp suất thường và khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hexan, và sau đó được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (1,213g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 198 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 92

Công thức 150



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) trong metanol (15mL) được bổ sung vinyl sulfon (380 μ L), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong diisopropylete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (516mg) ở dạng chất rắn không màu.

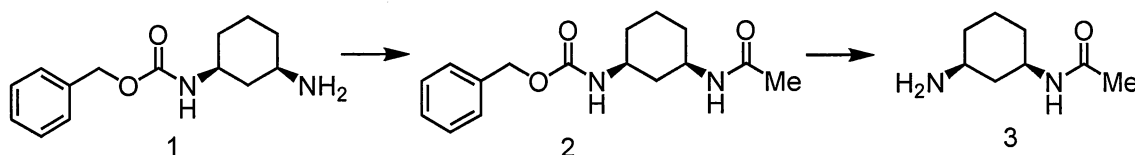
MS (APCI) 335 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (516mg) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat (1,5mL)/metanol (1,5mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (3mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (357mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 235 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 93

Công thức 151



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (350mg) trong clorofom (14mL) được bổ sung triethylamin (294 μ L) và axetyl clorua (120 μ L) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp phản ứng được duy trì khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung dịch hỗn hợp của diisopropylete/etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (328mg) ở dạng chất rắn không màu.

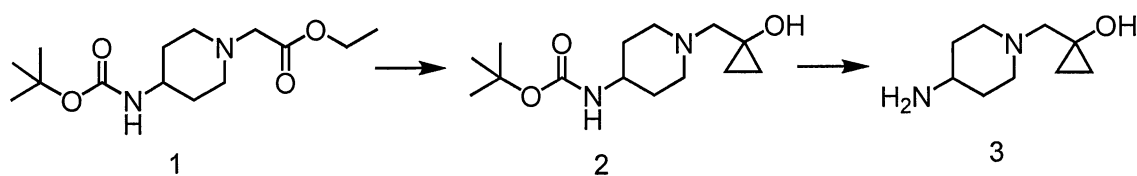
MS (APCI) 291 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (328mg) được hòa tan trong metanol (10mL). 5% Paladi trên cacbon ẩm (65mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được làm khô để thu được hợp chất 3 (172mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 157 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 94

Công thức 152



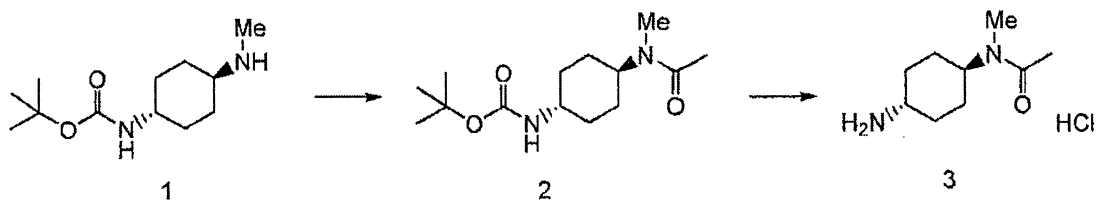
Dung dịch chứa hợp chất 1 (2g) trong THF (14mL) được bổ sung tetraisopropyl orthotitanat (2,3mL) và dung dịch chứa 1 mol/L etylmagie bromua trong THF (35mL) ở nhiệt độ phòng, và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa amoni clorua bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-10%

amoniac/metanol chứa nước; gradien: 100:0-90:10) để thu được hợp chất 2 (545mg) ở dạng chất rắn không màu. Hợp chất 2 (545mg) được hòa tan trong clorofom (4mL), axit trifloaxetic (4mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH₃ trong metanol). Chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (88mg) ở dạng chất nhớt không màu.

MS (ESI) 171 [M+H]⁺

Ví dụ tham khảo 95

Công thức 153



(1) Hợp chất 1 (500mg) được hòa tan trong pyridin (2mL) và axetic anhydrit (1mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (410mg) ở dạng chất rắn không màu.

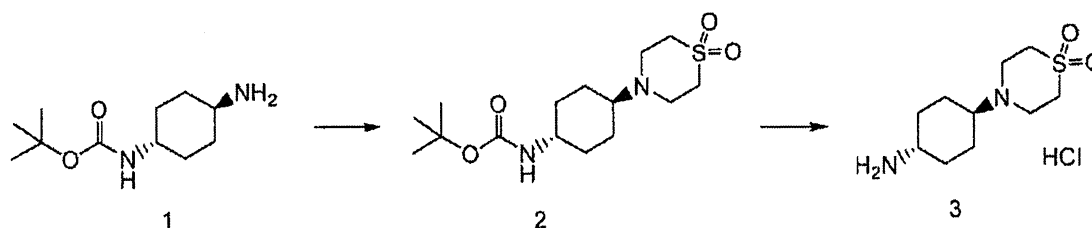
MS (APCI) 271 [M+H]⁺

(2) Hợp chất 2 (410mg) được hòa tan trong dioxan (4mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong dioxan (4mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (360mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 171 [M+H]⁺

Ví dụ tham khảo 96

Công thức 154



(1) Hợp chất 1 (195mg) được hòa tan trong dimethylaxetoamit (4mL). Natri cacbonat (190mg), natri iodua (290mg), và bis(2-cloetyl)sulfon (190mg) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng, và sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ tương tự, hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và nước và dung dịch nước chứa kali cacbonat được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (233mg) ở dạng chất rắn không màu.

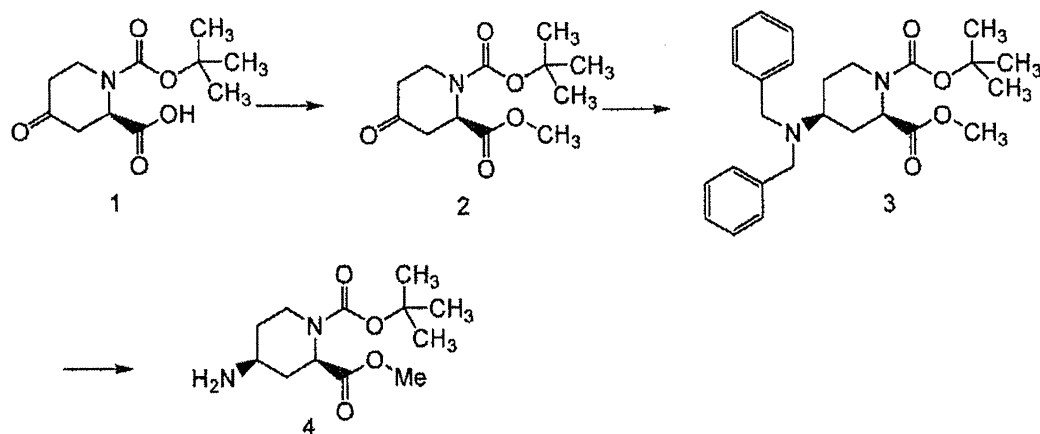
MS (APCI) 333 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (233mg) được hòa tan trong dioxan (1,5mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong dioxan (1,5mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (170mg) ở dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (3H, brs), 3,39-3,92 (8H, m), 2,95 (1H, m), 2,25 (2H, brs), 2,03 (2H, d, $J = 12,4$ Hz), 1,56 (2H, brs), 1,37 (2H, m)

Ví dụ tham khảo 97

Công thức 155



(1) Hợp chất 1 (1g) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa toluen (15mL) /metanol (5mL), dung dịch chứa 2 mol/L trimetylsilyldiazometan trong hexan (3,5mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit axetic (1mL), và sau đó hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (1,06g) ở dạng chất nhớt không màu.

MS (APCI) 258 $[M+H]^+$

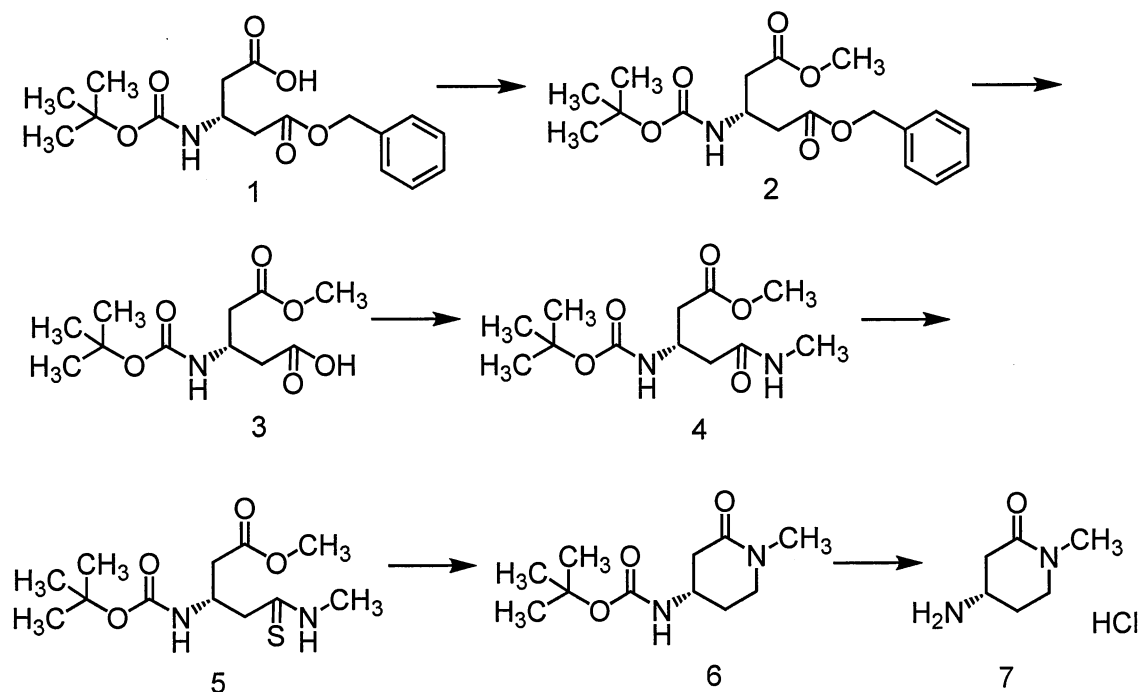
(2) Hợp chất 2 (1,06g) được hòa tan trong THF (21mL). Dibenzylamin (1,2mL), axit axetic (235 μ L), và natri triaxetoxibohydrua (2,62g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 90:10-80:20) để thu được hợp chất 3 (354mg) ở dạng chất rắn không màu. Hợp chất 3 (353mg) được hòa tan trong metanol (10mL), 5% paladi hydroxit trên cacbon chứa nước (176mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi hydroxit trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều

kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 100:0-90:10) để thu được hợp chất 4 (70mg) ở dạng chất nhớt không màu.

MS (APCI) 259 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 98

Công thức 156



(1) Hợp chất 1 (3,2g) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa toluen (36mL)/metanol (12mL), dung dịch chứa 2 mol/L trimethylsilyldiazometan trong hexan (11mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Axit axetic (2,5mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 2 (3,3g) ở dạng chất nhớt không màu.

MS (APCI) 352 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (3,3g) được hòa tan trong metanol (50mL), 5% paladi chứa nước trên cacbon (1,0g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (2,5g) ở dạng chất nhớt không màu.

MS (APCI) 262 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 3 (2,48g) được hòa tan trong dimetylformamit (50mL). Metylamin hydroclorua (955mg), diisopropyletylamin (6,6mL), và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (5,4g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào phần còn lại, và dung dịch chứa nước được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (1,7g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 275 $[M+H]^+$

(4) Hợp chất 4 (2,4g) được hòa tan trong THF (45mL), Chất phản ứng Lawesson (4,0g) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 30:70-50:50) để thu được hợp chất 5 (1,7g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 291 $[M+H]^+$

(5) Hợp chất 5 (1,9g) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa THF (15mL)/metanol (45mL). Niken clorua (II) hexahydrat (5,5g) và natri borohydrua (2,5g) được bổ sung vào dung dịch này ở điều kiện đá lạnh, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong hỗn hợp dung

môi của etyl axetat/hexan, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 6 (982mg) ở dạng chất rắn không màu.

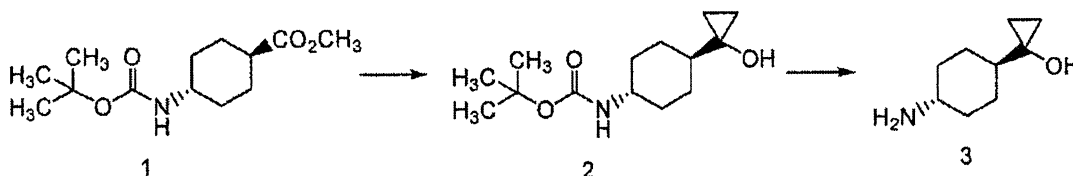
MS (APCI) 229 $[M+H]^+$

(6) Hợp chất 6 (1,0g) được hòa tan trong dioxan (10mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong dioxan (4,6mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (770mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 129 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 99

Công thức 157



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (3,0g) trong THF (30mL) được bổ sung dung dịch chứa 1 mol/L metylmagie bromua trong THF (47mL) trong điều kiện khí argon và đá lạnh, và sau đó nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở điều kiện đá lạnh, nước và dung dịch nước chứa natri clorua bão hòa được bổ sung vào, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước muối, được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 75:25-50:50) để thu được hợp chất 2 (545mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 256 $[M+H]^+$

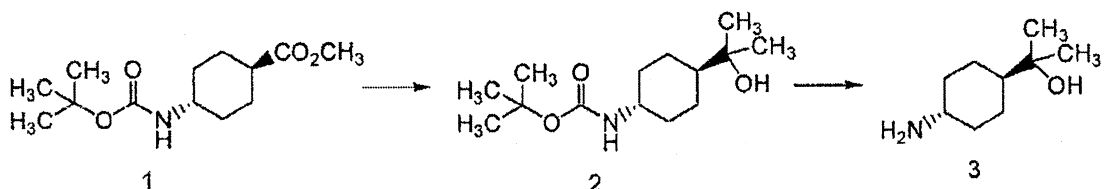
(2) Hợp chất 2 (300mg) được hòa tan trong clorofom (2mL), axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn

Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol). Chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (165mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 156 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ví dụ tham khảo 100

Công thức 158



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,5g) trong THF (35mL) được bổ sung tetraisopropyl orthotitanat (1,9mL) và dung dịch chứa 1 mol/L etylmagie bromua trong THF (29mL) ở nhiệt độ phòng, và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở điều kiện đá lạnh, nước được bổ sung vào, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 65:35-50:50) để thu được hợp chất 2 (1,93g) ở dạng chất rắn không màu.

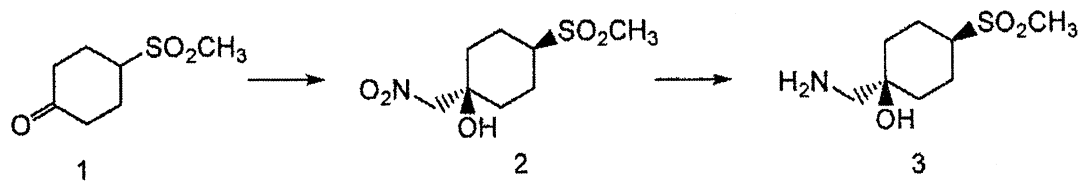
MS (APCI) 258 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(2) Hợp chất 2 (1,85g) được hòa tan trong diclometan (20mL), axit trifloaxetic (10mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, và sau đó được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol). Chất rửa giải được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (225mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 158 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ví dụ tham khảo 101

Công thức 159



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (400mg) và natri etoxit (8mg) trong etanol (1mL) được bổ sung dung dịch chứa nitrometan (182 μ L) trong etanol (1mL) ở điều kiện đá lạnh. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết 4 lần bằng clorofom. Ngoài ra, natri clorua được bổ sung vào lớp chứa nước, và hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat-diisopropylete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (286mg) ở dạng chất rắn không màu.

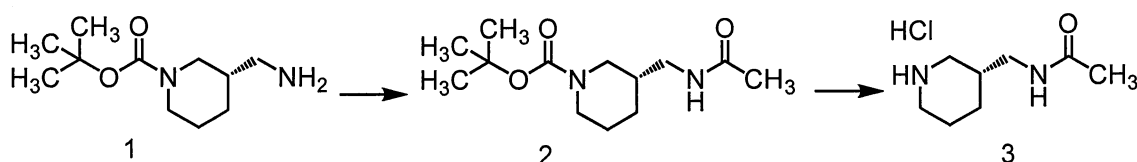
MS (APCI) 255 $[M+NH_4]^+$

(2) Huyền phù chứa hợp chất 2 (150mg) and 20% paladi hydroxit ngâm nước trên cacbon (75mg) trong metanol (6mL) được khuấy trong 18 giờ trong điều kiện khí hydro. Paladi trên cacbon được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn thu được được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 3 (81mg) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 208 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 102

Công thức 160



(1) Huyền phù chứa hợp chất 1 (857mg) trong clorofom (15mL) được bổ sung triethylamin (832 μ L) và axetic anhydrit (454 μ L) ở điều kiện đá lạnh, và hỗn hợp

phản ứng được duy trì khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được hợp chất 2 (1,03g) ở dạng chất nhớt không màu.

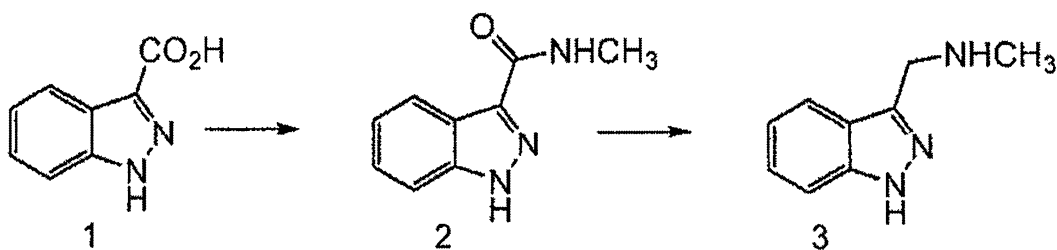
MS (APCI) 257 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (1,0g) được hòa tan trong etyl axetat (10mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (10mL) được bổ sung vào dung dịch này, và dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc, được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (830mg) ở dạng bột không màu.

MS (APCI) 157 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 103

Công thức 161



(1) Hợp chất 1 (2,5g) được bổ sung thionyl clorua (15,4mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong THF (18,5mL), và huyền phù này được bổ sung từng giọt vào dung dịch hỗn hợp của dung dịch nước chứa 40% metylamin (18,5mL) và clorofom (37mL) trên 5 phút ở điều kiện đá lạnh. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, và sau đó được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tạo

huyền phù và được rửa trong dung môi hỗn hợp chứa clorofom-diisopropylete, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 2 (2,56g) ở dạng chất rắn không màu.

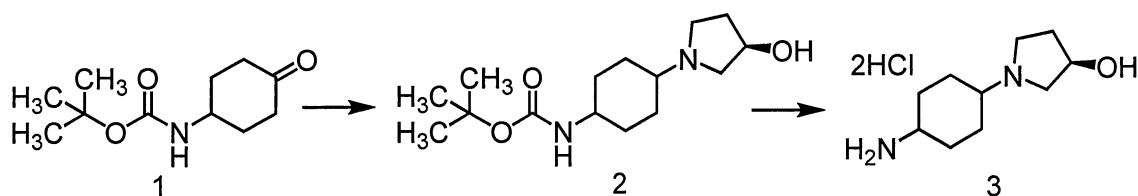
MS (APCI) 176 $[M+H]^+$

(2) Lithi alminium hydrua (2,22g) được tạo huyền phù trong THF (128mL), hợp chất 2 (2,56g) được bổ sung từng phần vào huyền phù trên 5 phút ở 65°C, và nhiệt độ của huyền phù được nâng lên 80°C, và sau đó huyền phù được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh một cách từ từ ở điều kiện đá lạnh, và sau đó nước (2,22mL) được bổ sung một cách từ từ vào đó. Sau đó, dung dịch nước chứa 15% natri hydroxit (2,22mL) và nước (6,66mL) được bổ sung một cách lần lượt vào dung dịch, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri sulfat khan, và sau đó chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và được rửa bằng dung môi hỗn hợp của metanol-clorofom-etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được hợp chất 3 (2,09g) ở dạng chất rắn không màu.

MS (APCI) 162 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 104

Công thức 162



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,0g) trong clorofom (20mL) được bổ sung (R)-3-hydroxypyrolidin (545mg), axit axetic (270 μ L), và natri triaxetoxibohydrua (1,29g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô trên

natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: clorofom-metanol 97:3) để thu được hợp chất 2 (chất nhớt màu nâu nhạt, 1,06g) ở dạng hỗn hợp của đồng phân cis và đồng phân trans.

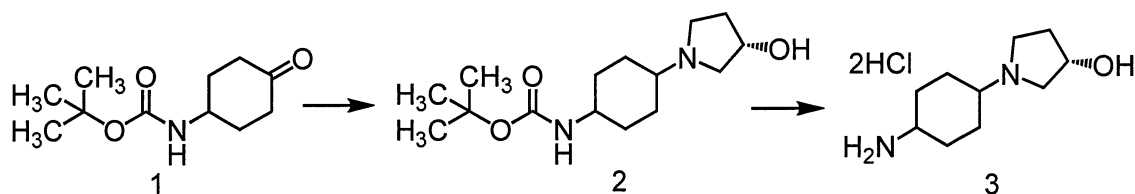
MS (APCI) 285 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 2 (1,05g) được hòa tan trong etyl axetat (10mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (3,7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (20mL), và tiếp đó kết tủa được lọc, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (bột màu nâu nhạt, 834mg) ở dạng hỗn hợp của đồng phân cis và đồng phân trans.

MS (APCI) 185 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 105

Công thức 163



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (1,0g) trong clorofom (20mL) được bổ sung (S)-3-hydroxypyrolidin (537mg), axit axetic (270 μ L), và natri triaxetoxymetane (1,29g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat bão hòa, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế phương pháp sắc ký cột NH-silicagel (rửa giải: clorofom-metanol 97:3) để thu được hợp chất 2 (chất nhớt màu nâu nhạt, 1,02g) ở dạng hỗn hợp của đồng phân cis và đồng phân trans.

MS (APCI) 285 $[M+H]^+$

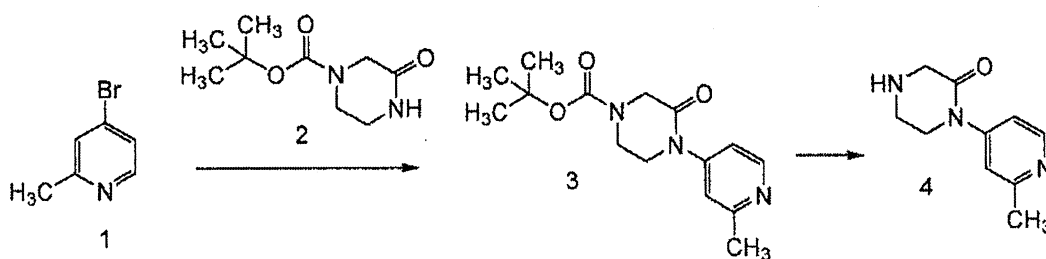
(2) Hợp chất 2 (1,01g) được hòa tan trong etyl axetat (10mL), dung dịch chứa 4

mol/L HCl trong etyl axetat (3,6mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (20mL), và tiếp đó kết tủa được lọc, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 3 (bột màu nâu nhạt, 796mg) ở dạng hỗn hợp của đồng phân cis và đồng phân trans.

MS (APCI) 185 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 106

Công thức 164



(1) Dung dịch chứa hợp chất 1 (200mg) trong THF (3mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1 mol/L triethylboran trong THF (2,3mL) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ, Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được hòa tan trong toluen (2,5mL). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất 2 (559mg), bis(dibenzylidenaxeton)paladi (27mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen(xantphos, 27mg), và kali phosphat (592mg), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 22 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được pha loãng bằng etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 98:2-95:5) để thu được hợp chất 3 (450mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 292 $[M+H]^+$

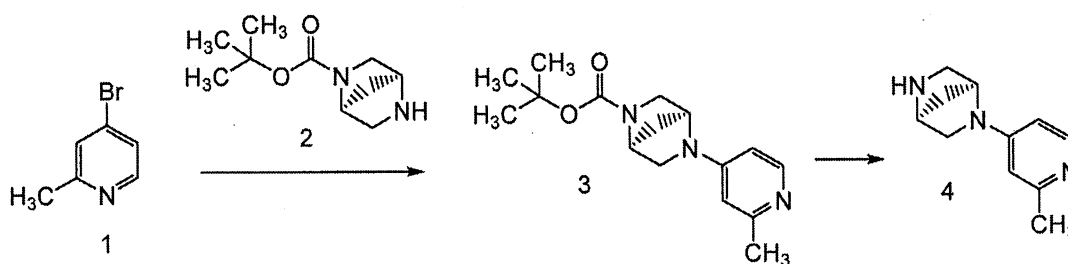
(2) Hợp chất 3 (126mg) được hòa tan trong diclometan (1mL), axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy

trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: nước clorofom-metanol-amoniac đặc; gradien: 100:0:0-80:18:2) để thu được hợp chất 4 (66mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (APCI) 192 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 107

Công thức 165



(1) Hỗn hợp của hợp chất 1 (344mg), hợp chất 2 (397mg), bis(dibenzylidenaxeton)paladi (45mg), 2-(dixyclohexylphosphino)-2'-(dimethylamino) biphenyl (DavePhos, 157mg), và natri-t-butoxit (288mg) trong dioxan (10mL) được khuấy trong 2,5 giờ kết hợp gia nhiệt có hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: clorofom-metanol; gradien: 98:2-92:8) để thu được hợp chất 3 (364mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

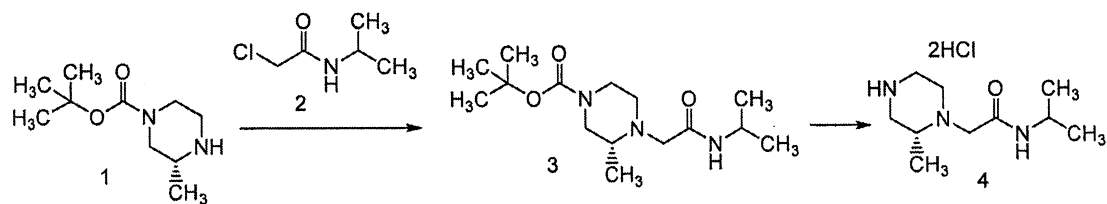
MS (APCI) 290 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (126mg) được hòa tan trong clorofom (3mL)-metanol (3mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (4,7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, dung dịch nước chứa 40% kali cacbonat được bổ sung vào phần cặn thu được, và dung dịch được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất 4 (211mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 190 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 108

Công thức 166



(1) Hợp chất 1 (500mg), hợp chất 2 (677mg) và natri cacbonat (529mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (10mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: etyl axetat-metanol; gradien: 100:0-95:5) để thu được hợp chất 3 (711mg) ở dạng chất rắn không màu.

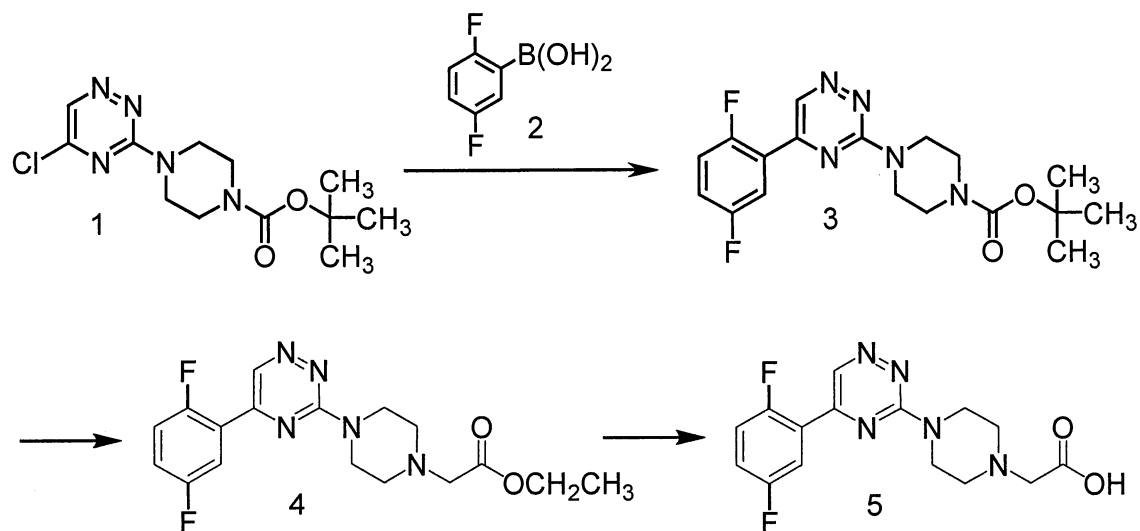
MS (APCI) 300 $[M+H]^+$

(2) Hợp chất 3 (690mg) được hòa tan trong etyl axetat (15mL) - metanol (2mL), dung dịch chứa 4 mol/L HCl trong etyl axetat (12mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được tạo huyền phù và được rửa trong etyl axetat, được lọc, và được làm khô để thu được hợp chất 4 (608mg) ở dạng bột không màu.

MS (APCI) 200 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 109

Công thức 167



(1) Dung dịch hỗn hợp của hợp chất 1 (300mg), hợp chất 2 (316mg), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (92mg), dung dịch chứa 1 mol/L tri-*t*-butylphosphin trong toluen (200 μ L), và kali florua (232mg) trong THF-nước (10: 1) (4mL) được loại khí trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó được thổi lại bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở 150°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Initiator, Biotage). Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 80: 20-65:35) để thu được hợp chất 3 (367mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 378 $[M+H]^+$

(2) Dung dịch chứa hợp chất 3 (360mg) trong clorofom (4mL) được bổ sung axit trifloaxetic (3,6mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol, được xử lý bằng nhựa trao đổi cation mạnh được bao gói (PoraPak Rxn Cx, rửa giải: dung dịch chứa 1 mol/L NH_3 trong metanol), và chất rửa giải được cô đặc trong

điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong axetonitril (8mL), etyl cloaxetat (123 μ L) và natri cacbonat (202mg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và tiếp đó được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải: hexan-etyl axetat; gradien: 50:50-20:80) để thu được hợp chất 4 (315mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 364 $[M+H]^+$

(3) Hợp chất 4 (309mg) được hòa tan trong etanol (3mL)-THF (2mL), dung dịch nước chứa 1 mol/L natri hydroxit (1,7mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong nước, và sau đó dung dịch nước chứa 1 mol/L axit clohydric được bổ sung vào dung dịch này ở điều kiện đá lạnh, và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô để thu được hợp chất 5 (266mg) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS (APCI) 336 $[M+H]^+$

Ví dụ thử nghiệm 1 (Hiệu quả ức chế đối với hCYP11B2)

Phương pháp thử nghiệm

CYP11B2 plasmid pcADN3.1 ở người được cấy truyền vào trong dòng tế bào V79 nguyên bào sợi phổi ở chuột Trung Quốc để tạo ra dòng tế bào biểu hiện ổn định CYP11B2 người.

Các tế bào này được nuôi cấy và sinh trưởng trong môi trường Eagle/Ham được điều biến Dulbecco, được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò và 1% dung dịch G418 disulfat trong điều kiện môi trường 37°C, 95% không khí, và 5% CO₂, và tế bào sinh trưởng được thu hoạch.

Sau đó, tế bào được phân đoạn để thu được thể hạt sợi bằng cách tham khảo phương pháp được mô tả trong Chabre et al. JCE & M 85 (11) 4060-68,

2000. Cụ thể, các tế bào được tạo huyền phù trong 5 mmol/L dung dịch đệm Tris-HCl (pH=7,4) chứa 250 mmol/L sucroza, được đồng nhất trong thiết bị đồng nhất Teflon (Nhãn hiệu đã đăng ký) Potter Elvehjem, và sau đó huyền phù này được ly tâm (800×g, 15 phút). Phần dịch nổi được tách và được ly tâm tiếp (10000×g, 15 phút) để thu được viên nén (phân đoạn ty lập thể).

Phân đoạn ty lập thể được pha loãng bằng dung dịch đệm chứa 10 mmol/L KH_2PO_4 , 10 mmol/L Tris, 20 mmol/L KCl, 25 mmol/L sucroza, 5 mmol/L MgCl_2 , và 0,05% albumin huyết thanh bò được phân bố vào đĩa 96 giếng. 0,5 $\mu\text{mol/L}$ deoxycorticosteron và 150 $\mu\text{mol/L}$ NADPH được bổ sung vào từng giếng này, và được nuôi ủ từ 1,5 đến 2 giờ ở nhiệt độ phòng để tạo ra aldosteron. Hàm lượng aldosteron tạo ra trong dung dịch nuôi ủ được xác định bằng cách sử dụng phương pháp HTRF (homogeneous Time Resolved Fluorescence).

IC₅₀ (nmol/L) được tính toán bằng cách phân tích tỷ lệ ức chế mức tạo ra aldosteron (%) ở mỗi nồng độ hợp chất bằng đường cong hồi quy phi tuyến tính.

Kết quả thử nghiệm

Bảng 44

Ví dụ số	hCYP11B2 IC ₅₀ (nmol/L)
12	6,9
16	16
18	7,9
19	17
22	17
26	8,5
27	13
28	8,4
29	18
38	14
40	4,9
44	17
47	11
48	9,0
50	6,3
54	7,2

55	8,7
59	19
62	10
64	19
71	6,1
75	7,6
76	4,5
79	4,5
80	4,5
81	2,7
82	12
83	7,6
84	25
85	9,9
86	0,5
115	6,3
124	16
135	12
141	11
147	18
151	16
153	18
154	1,1
157a	14
159a	7,7
160	13
161	6,1
164a	16
166a	5,6
167a	11
170	23
178	5,0
180	6,1
183	0,7
188	6,0
192	38
196	67

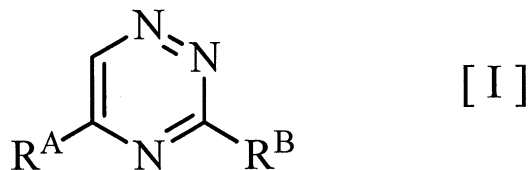
199	12
211	2,4
215	29
218	9,8
219	3,1
220	20
221	2,4
222	26
233	20
236	23
244	11
251	7,5
252	15
256	26
257	13

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức [I] theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có tác dụng ức chế đối với aldosteron synthetaza, và do đó, nó hữu ích dùng làm dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị nhiều bệnh và/hoặc tình trạng bệnh khác nhau do mức độ tăng của aldosteron và/hoặc việc dư hàm lượng aldosteron, ví dụ, bệnh cao huyết áp, tình trạng dư mức aldosteron nguyên phát, hoặc cải thiện việc phòng ngừa các bệnh này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

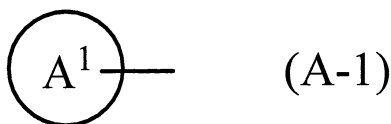
1. Hợp chất có công thức [I] dưới đây:



trong đó:

R^A là:

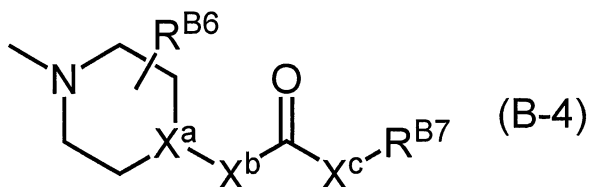
(a) nhóm có công thức (A-1) dưới đây:



trong đó vòng A^1 là nhóm phenyl có thể được thế;

R^B là:

nhóm có công thức (B-4) dưới đây:



trong đó X^a là CR^{3a} hoặc N,

(i) khi X^a là CR^{3a} ,

X^b là CHR^{3b} , X^c là O hoặc NR^{4c} ,

X^b là O, X^c là NR^{4c} , hoặc

X^b là NR^{4b} , X^c là O, NR^{4c} , hoặc CHR^{3c} ,

(ii) khi X^a là N,

X^b là CHR^{3b} hoặc $C(=O)$, X^c là NR^{4c} , hoặc

X^b là NR^{4b} , X^c là CHR^{3c} ;

R^{3a} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl, hoặc nhóm amino,
mỗi nhóm R^{3b} và R^{3c} là nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, và nhóm alkyl,

mỗi nhóm R^{4b} và R^{4c} là nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử hydro, nhóm alkyl, và nhóm xycloalkyl;

R^{B6} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl;

R^{B7} là:

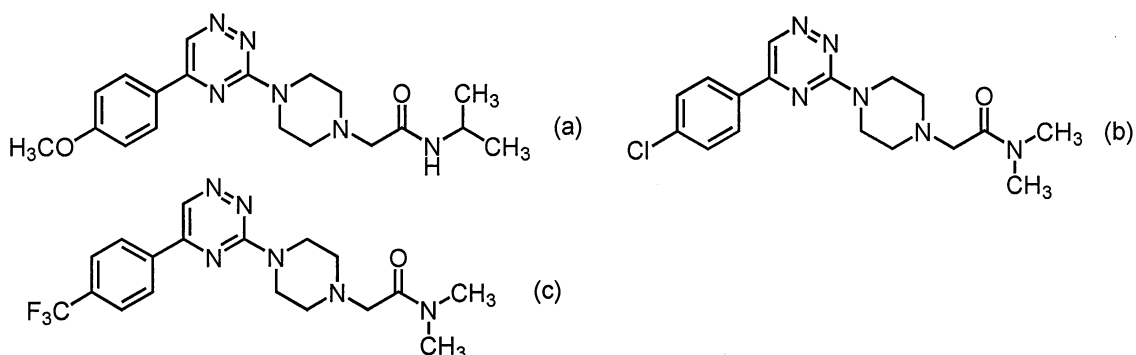
- (i) nhóm alkyl có thể được thế,
- (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế,
- (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế,
- (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế,

hoặc

- (v) nguyên tử hydro, hoặc,

khi X^c là NR^{4c} , R^{B7} và R^{4c} được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo, có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện là không bao gồm các hợp chất có công thức (a), (b) và (c) dưới đây:



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

phần tử thế của nhóm phenyl có thể được thế, được thể hiện bởi vòng A^1 trong công thức (A-1) nêu trên, là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl,

nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

R^B là nhóm có công thức (B-4) ở trên:

trong đó phần tử thế của (i) nhóm alkyl có thể được thế, có công thức R^{B7} , là 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, nhóm alkoxycarbonyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm aryl; nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbonyl dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

phần tử thế của (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, và (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bởi R^{B7} là 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl và nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1

đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm carbonyl dị vòng béo, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm aryl; nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbonyl dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

khi R^{B7} là (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, hoặc (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon cấu thành vòng có thể được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm alkylen là nhóm oxo hoặc nhóm alkyl, và nhóm alkylen có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ,

trong R^{B7} , aryl là aryl một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 cạnh, heteroaryl là heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, vòng dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh trong đó chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, hoặc

khi X^C là NR^{4C} , và R^{B7b} và R^{4c} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo

ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ nhóm hydroxyl, và nhóm dị vòng béo là vòng dị vòng béo có từ 4 đến 9 cạnh có thể chứa thêm 1 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy nguyên tử nitơ khác với nguyên tử nitơ mà R^{B7} và R^{4C} được liên kết, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

trong nhóm có công thức [A-1] ở trên, vòng A^1 là nhóm phenyl có thể được thế,

trong đó:

phần tử thế của nhóm phenyl có thể được thế là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

trong nhóm có công thức [B-4] nêu trên, R^{B7} là (i) nhóm alkyl có thể được thế, (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế, hoặc (v) nguyên tử hydro, hoặc

khi X^c là NR^{4c} , R^{B7} và R^{4c} có thể được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết,

trong đó:

(i) phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm phenyl; nhóm heteroaryl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách

độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

(ii) phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế từ 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế, được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo, trong đó nhóm alkylen có thể chứa trong mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh,

(iii) phần tử thế của nhóm dị vòng béo có thể được thế từ 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl và nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm carbonyl dị vòng béo, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập

từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbonyl dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm alkoxy; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm oxo; và nhóm heteroaryl,

(iv) phần tử thế của nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm dị vòng béo; và nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm alkylsulfonyl, và nhóm heteroaryl,

trong các mục từ (i) đến (iv) nêu trên, vòng dị vòng béo được chọn từ azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrofuranyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyranyl, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl (quinuclidiny), 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

vòng dị vòng béo trong carbonyl dị vòng béo được chọn từ azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrofuranyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, homomorpholiny, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyranyl, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl (quinuclidiny), 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

heteroaryl được chọn từ pyrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazopyridyl, hoặc benzopyranyl,

nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần được chọn từ nhóm pyrolyl, nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm imidazoliny, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm

tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm thiazinyl, nhóm triazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm isoindolinyl, nhóm indazolyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzofuranyl, nhóm dihydrobenzofuranyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm imidazopyridyl, nhóm tetrahydroimidazopyridyl, nhóm benzopyranyl, hoặc nhóm dihydrobenzopyranyl, hoặc

khi X^c là NR^{4c} , và R^{B7} và R^{4c} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, nhóm dị vòng béo là nhóm được chọn từ azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc homomorpholinyl, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm alkylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

R^B là nhóm có công thức (B-4),

R^{B7} là (i) nhóm alkyl có thể được thế, (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, hoặc (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế, hoặc,

khi X^c là NR^{4c} , R^{B7} và R^{4c} là liên kết ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết,

trong đó:

(i) phần tử thế của nhóm alkyl có thể được thế từ 1 đến 4 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ

nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm alkylsulfonyl; nhóm phenyl; nhóm pyridyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkoxycarbonyl; nhóm alkylsulfonyl; nhóm alkoxy; và nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm alkyl, nhóm alkanoyl, và nhóm alkylsulfonyl,

trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl,

(ii) phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế từ 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo, trong đó nhóm alkylen có thể chứa trong mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh,

trong đó nhóm dị vòng béo là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, hoặc thiomorpholinyl, và

gốc xycloalkyl của (ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế từ xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc adamantyl,

(iii) phần tử thế của nhóm dị vòng béo có thể được thế từ 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm

hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkoxycarbonyl và nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm morpholinylcarbonyl, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần, trong đó heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là imidazolyl, imidazolinyl, oxazolyl, triazolyl, hoặc pyridyl; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl; nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm oxetanylcabonyl có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm alkoxy; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm oxo, trong đó nhóm dị vòng béo là piperidinyl hoặc tetrahydropyranyl; và nhóm pyrimidinyl,

trong đó gốc dị vòng béo của (iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế từ azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrofuranly, tetrahydropyranyl, 1-azabixyclo[2.2.2]octyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octyl, homomorpholinyl, 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, hoặc 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonyl,

(iv) phần tử thế của nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm tetrahydropyranyl; và nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm alkylsulfonyl, và nhóm pyridazinyl,

trong đó heteroaryl của (iv) nhóm heteroaryl có thể được hydro hóa một phần và có thể được thế bằng pyrazolyl, pyridyl, hoặc imidazopyridinyl,

gốc dị vòng béo của nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl là piperazinyl hoặc pyrrolidinyl, trong đó nhóm dị vòng béo được tạo ra từ R^{B7} và R^{4c} được liên kết với nhau ở đầu tận

cùng của chúng, cùng với nguyên tử nitơ gắn với nhóm mà chúng được liên kết, khi X^c là NR^{4c} , hoặc muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^A là: nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm alkoxyalkyl, nhóm alkoxy, và nhóm metylendioxy có thể được thế bằng 1 đến 2 nguyên tử halogen,

R^{B7} là:

(i) nhóm alkyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm alkyl là nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm oxo, nhóm alkylsulfonyl, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl, và nhóm alkanoyl, trong đó vòng dị vòng béo là morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperidinyl,

(ii) nhóm xycloalkyl có thể được thế, trong đó nhóm xycloalkyl là nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc nhóm adamantyl), trong đó phần tử thế của nhóm xycloalkyl là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo, trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm thiomorpholinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; và nhóm alkylsulfonyl,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm azetidiny, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm piperidinyl, nhóm tetrahydrothiopyranyl, hoặc 3-oxabixyclo[3.3.1]nonyl, trong đó phần tử thế của nhóm dị vòng béo là 1 đến 3

nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm oxo; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, nhóm alkylsulfonyl, nhóm alkylsulfonylamino, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm morpholinylcarbonyl, và nhóm heteroaryl có thể được thế bằng nhóm alkyl và có thể được hydro hóa một phần, trong đó heteroaryl có thể được hydro hóa một phần là pyridyl, imidazolyl, imidazoliny, oxazolyl, hoặc triazolyl; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm pyrimidinyl; và nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc

(iv) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, và nhóm haloalkyl,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên:

trong đó X^a là N,

X^b là CH_2 , và X^c là NH, hoặc

X^b là NH, và X^c là CH_2 ,

R^{B6} là nguyên tử hydro,

R^{B7} là:

(i) nhóm alkyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm alkyl là nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm oxo, nhóm hydroxyl, nhóm alkyl và nhóm alkanoyl, trong đó vòng dị vòng béo là morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperidinyl,

(ii) nhóm xyclohexyl có thể được thế, trong đó phần tử thế của nhóm xyclohexyl là 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm piperidinyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm amino có thể được

thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkanoyl; và nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl,

(iii) nhóm dị vòng béo có thể được thế, trong đó nhóm dị vòng béo được chọn từ nhóm azetidiny, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrrolidiny, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm piperidiny, nhóm tetrahydrothiopyranyl, hoặc 3-oxabicyclo[3.3.1]nonyl, trong đó phần tử thế của nhóm dị vòng béo là 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm amino có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, nhóm imidazoliny có thể được thế bằng nhóm alkyl; nhóm alkanoyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm xycloalkylcarbonyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc

(iv) nhóm pyrazolyl có thể được thế bằng nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng nhóm alkyl hoặc nhóm haloalkyl,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên, trong đó:

X^a là CR^{3a} ,

X^b là CHR^{3b} ,

R^{3a} là nguyên tử hydro,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxyl,

X^c là NR^{4c} ,

R^{4c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{B6} là nguyên tử hydro, và

R^{B7} là nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm alkyl hoặc nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^A là nhóm phenyl có thể được thế bằng nguyên tử halogen,

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên, trong đó:

X^a là CR^{3a} ,

X^b là NR^{4b} ,

X^c là NR^{4c} ,

R^{3a} là nguyên tử hydro,

R^{4b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{4c} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl,

R^{B6} là nguyên tử hydro, và

R^{B7} là nhóm alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^B là nhóm của công thức (B-4) nêu trên, trong đó:

X^a là N,

X^b là CHR^{3b} , và X^c là NR^{4c} , hoặc

X^b là NR^{4b} , và X^c là CHR^{3c} ,

R^{3b} và R^{3c} là nguyên tử hydro,

R^{4b} và R^{4c} là nguyên tử hydro, và

R^{B6} là nguyên tử hydro,

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

X^a là N, X^b là CHR^{3b} hoặc $C(=O)$, X^c là NR^{4c} ,

R^{3b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl, và

R^{4c} là nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm xycloalkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

X^a là N, X^b là CH_2 , X^c là NH, và
 R^{B6} là nguyên tử hydro,
 hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 4, trong đó:

R^{B7} là nhóm xycloalkyl có thể được thế,

trong đó phần tử thế của nhóm xycloalkyl có thể được thế từ 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl; nhóm dị vòng béo có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm oxo; nhóm amino có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm alkylsulfonyl, và nhóm alkanoyl; nhóm alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm alkoxy có thể được thế bằng nhóm carbamoyl có thể được thế bằng 1 đến 2 nhóm alkyl; nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl; và nhóm alkylsulfonyl, hoặc

hai phần tử thế trên cùng nguyên tử cacbon trong nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế được liên kết với nhau ở đầu tận cùng của chúng để tạo ra nhóm alkylen có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm oxo, trong đó nhóm alkylen có thể chứa trong mạch alkylen, 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh,

trong đó nhóm dị vòng béo là pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholinyl, hoặc thiomorpholinyl, và

gốc xycloalkyl của nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được thế từ xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo[2.2.2]octyl, hoặc adamantyl, hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

3-[4-[(cis-3-hydroxytetrahydrofuran-4-yl)carbamoylmetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-

triflomethylphenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[trans-4-(N-methylcarbamoylmethoxy)
 xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[[(1-axetyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-
 yl]-5-(4-clophenyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[[(7-exo-9-endo)-9-hydroxy-3-oxabixyclo[3.3.1]nonan-7-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflomethylphenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-[2-(methylsulfonylamino)ethyl]piperidin-4-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(2-xyano-5-pyridyl)-3-[4-[[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]piperidin-4-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[trans-4-(4-hydroxypiperidino)
 xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-((R)-2-hydroxybutanoyl)piperidin-4-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[(3S)-1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]pyrolidin-3-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[cis-3-(dimethylamino) xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-
 flophenyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[1-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]piperidin-4-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[trans-4-(axetoamino) xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(p-
 tolyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-1H-pyrazol-4-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[1-[(1-hydroxyxyclopropyl)carbonyl]azetidin-3-
 yl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[trans-4-(N-methylcarbamoylmethoxy)
 xyclohexyl]carbamoylmethyl]piperazin-1-yl]-5-(4-triflomethylphenyl)-1,2,4-
 triazin,

3-[4-[[cis-3-(axetoamino) xyclohexyl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-clophenyl)-3-[(3S,4S)-4-[(cis-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[1-(N,N-dimetylcarbamoylemetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-clophenyl)-3-[4-[[1-(N,N-dimetylcarbamoylemetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(trans-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[1-(N-metylcarbamoylemetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[1-(N-metylcarbamoylemetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-clophenyl)-3-[4-[[1-(N-metylcarbamoylemetyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-clophenyl)-3-[4-[(3-metylbutanoyl)amino]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[[[(2R)-4-metylmorpholyn-2-yl)metyl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[1-(N-metylcarbamoylemetyl) piperidin-4-yl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(p-tolyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[2-(1,1-dioxothiomorholino) etyl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 3-[4-[[trans-4-(dimetylamino) xyclohexyl]carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-5-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin,
 5-(4-flophenyl)-3-[4-[(piperazin-1-yl)carbamoylemetyl]piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 5-(dihydrobenzopyran-5-yl)-3-[4-(isopropylcarbamoylemetyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,
 3-[4-(4-flophenyl) piperazin-1-yl]-5-(o-tolyl)-1,2,4-triazin, và

5-(2-cyano-5-pyridyl)-3-[4-(isopropylcarbamoylmethyl) piperazin-1-yl]-1,2,4-triazin,

hoặc muối dược dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.