



(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)



1-0027825

(51)⁷ C07D 213/65; C07D 409/14; A61K (13) B
31/402; A61K 31/443; A61K 31/4453;
A61K 31/4709; C07C 311/07; C07D
295/096; C07D 307/22; C07D 307/42;
C07D 333/38; C07D 405/12; C07D
409/12; A61K 31/341; A61K 31/381

(21) 1-2012-00109

(22) 22/06/2010

(86) PCT/IB2010/052827 22/06/2010

(87) WO2010/150192 29/12/2010

(30) 61/220,625 26/06/2009 US

(45) 25/04/2021 397

(43) 25/10/2012 295A

(73) Biogen MA Inc., (US)

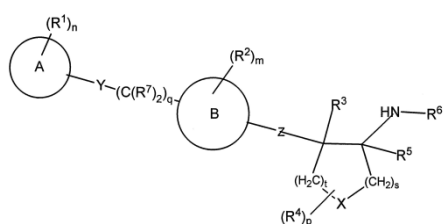
225 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America.

(72) FLIRI, Anton Franz Joseph (AT); GALLASCHUN, Randall James (US);
O'DONNELL, Christopher John (US); SCHWARZ, Jacob Bradley (US);
SEGELSTEIN, Barbara Eileen (US).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONAMIT DỊ VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất có công thức I, kể cả muối dược dụng của hợp chất này:



công thức I

như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I như được xác định ở đây và được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó. Các hợp chất này có tác dụng điều trị rất nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với tình trạng rối loạn chức năng glutamat. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức I và hợp chất trung gian tương ứng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System: CNS) của động vật có vú là glutamat của axit amin, sự truyền tín hiệu của nó được trung gian bởi thụ thể glutamat (glutamate receptor: GluR) hướng ion hoặc hướng chuyển hóa. Thụ thể glutamat hướng ion (Ionotropic glutamate receptor: iGluR) bao gồm ba phân nhóm được phân biệt bởi đáp ứng riêng của chúng với ba chất chủ vận iGluR chọn lọc là axit α -amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionic (AMPA), *N*-metyl-D-aspartat (NMDA) và kainat (Parsons, C. G., Danysz, W. and Lodge, D. (2002): Ionotropic Glutamate Receptors as Therapeutic Targets (Danysz, W., Lodge, D. and Parsons, C. G. eds), trang 1-30, F.P. Graham Publishing Co., Tennessee). Thụ thể AMPA, là một tetrame protein đồng nhất hoặc không đồng nhất bao gồm tổ hợp bất kỳ của bốn trong số khoảng 900 tiểu đơn vị monome axit amin, mỗi axit amin được mã hóa từ một gen riêng biệt (Glu_{A1-A4}) với mỗi protein tiểu đơn vị tồn tại dưới dạng một trong hai biến thể ghép nối được cho là biến thể “flip” và biến thể “flop” (biến thể lật-ngược), trung gian cho rất nhiều quá trình truyền tín hiệu kích thích qua si-náp trong não của động vật có vú và đã từ lâu được cho là thành phần tích hợp của mạch thần kinh trung gian cho các quá trình nhận thức (Bleakman, D. and Lodge, D. (1998) *Neuropharmacology of AMPA and Kainate Receptors*. *Neuropharmacology* 37:1187-1204). Tổ hợp các khả năng tetrame không đồng nhất khác nhau, hai dạng ghép nối của mỗi monome trong số bốn monome iGluR và tiểu đơn vị thụ thể ARN cùng với sự phân bố không đồng nhất của các thụ thể AMPA trong não dẫn đến vô số đáp ứng tiềm tàng của thụ thể AMPA trong cơ quan này (Black, M. D. (2005) *Therapeutic Potential of Positive AMPA Modulators and Their*

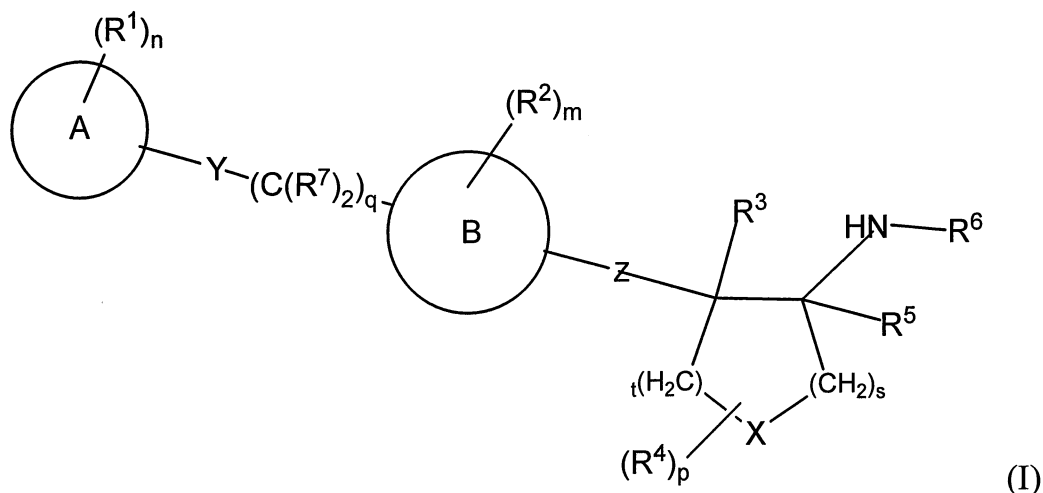
Relationship to AMPA Receptor Subunits. A Review of Preclinical Data. Psychopharmacology 179:154-163). Ngày nay, chất điều biến AMPA đã trở thành đích hoạt động để tìm ra thuốc (Rogers, B. và Schmidt, C., (2006) Novel Approaches for the Treatment of Schizophrenia, Annual Reports in Medicinal Chemistry 3-21).

WO2007/090840 bộc lộ dẫn xuất 4-phenyl-3-(2-(propylsulfonyl-amino)tetrahydrofuran dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và suy giảm nhận thức. EP1101755 bộc lộ dẫn xuất axit anthranilic dùng để điều trị bệnh ung thư và bệnh dị ứng. US2003/0073708 bộc lộ hợp chất 7-deazapurin được thế ở N-6 để điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể adenosin A₃.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có tác dụng điều trị rất nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần đi kèm với tình trạng rối loạn chức năng glutamat.

Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức dưới đây, kể cả muối được dùng của hợp chất này:



trong đó mỗi nhóm R¹ và mỗi nhóm R² và mỗi nhóm R⁷ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heteroxycloalkyl, và (C₃-C₁₀)xycloalkyl; trong đó mỗi nhóm (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heteroxycloalkyl, hoặc (C₃-C₁₀)xycloalkyl này độc lập tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R⁹;

w bằng 0, 1 hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

q bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

s bằng 1 và t bằng 1; hoặc một trong số s hoặc t bằng 1 và biến số còn lại trong số s hoặc t bằng 2;

R^3 là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ hydro, hoặc (C_1-C_6) alkyl; trong đó nhóm (C_1-C_6) alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm halogen, -CN, hoặc -OR⁹;

hoặc hai nhóm R^4 trên cùng một nguyên tử cacbon có thể cùng nhau tạo thành nhóm oxo (=O) hoặc (C_3-C_6) spiroxycloalkyl;

R^5 là hydro, hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R^6 là (C_1-C_6) alkyl-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_3-C_{10})xycloalkyl-SO_2-$, hoặc $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ của $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$ và $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$ có thể tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_1-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$, và $(C_3-C_{10})xycloalkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, halo, -CN, perflo $(C_1-C_6)alkyl$, hydroxy, amino, $(C_1-C_6)alkylamino$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2amino$, $(C_1-C_6)alkoxy$, perflo $(C_1-C_6)alkoxy$, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl]-(NH)-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $H(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, H_2N-SO_2- , $[(C_1-C_6)alkyl]-NH-SO_2-$, và $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ có thể còn tùy ý được thế bằng nhóm $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_1-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$, hoặc $(C_3-C_{10})xycloalkyl$ tùy ý được thế; trong đó các nhóm thế tùy ý này có thể độc lập được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, $(C_1-C_3)alkyl$, $(C_1-C_3)alkoxy$, và amino; trong đó mỗi nhóm thế $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_1-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$ hoặc $(C_3-C_{10})xycloalkyl$ của R^8 có thể còn tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm

độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ và amino;

mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{NR}^{10})-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{10}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-(\text{NR}^{10})-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^{10}$, và $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$ và $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$; trong đó nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ này có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, halo, $-\text{CN}$, $\text{perflo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, hydroxy, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylamino}$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{amino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{perflo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-O}-(\text{C}=\text{O})-$, formyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}-(\text{NH})-(\text{C}=\text{O})-$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $\text{H}(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}(\text{C}=\text{O})-[N((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl})]-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-SO}_2-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-SO}_2\text{-NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-SO}_2-[N((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl})]-$, $\text{H}_2\text{N-SO}_2-$, $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]-\text{NH-SO}_2-$, và $[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2\text{N-SO}_2-$; trong đó nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ này cũng có thể tùy ý được thế bằng nhóm $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$ hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$ tùy ý được thế; trong đó các nhóm thế tùy ý này có thể độc lập được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, và amino; trong đó mỗi nhóm thế $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$, hoặc $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$ của R^{10} có thể còn tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, và amino;

R^{11} là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

vòng “A” là $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$, hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$; trong đó hai trong số các nhóm thế R^1 trên nhóm $(\text{C}_4\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$ và $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$ có thể tùy ý được gắn với cùng một nguyên tử cacbon và có thể tùy ý cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

vòng “B” là $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})\text{cycloalkyl}$, hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$;

“X” là $-\text{O}-$ hoặc $>\text{C}(\text{R}^4)_2$;

“Y” là $>NR^{11}$, $-(NR^{11})-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-$ hoặc $>C(R^7)_2$; và

“Z” là $-O-$, $-S-$, $-(S=O)-$, hoặc $-(SO_2)-$.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm thế hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh no, có một liên kết không no và có nhiều liên kết không no (*tức là*, nhóm thế thu được từ hydrocacbon bằng cách loại bỏ hydro) chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon; và theo một phương án khác, nhóm này chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon. Nhóm thế có một và nhiều liên kết không no được gọi là alkenyl, có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl có thể tồn tại ở dạng E tinh khiết, dạng Z tinh khiết, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Nhiều liên kết không no bao gồm nhiều liên kết đôi và một hoặc nhiều liên kết ba. Nhóm alkyl chứa liên kết ba này, được gọi là nhóm alkynyl, có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm thế no bao gồm metyl, etyl, propyl (bao gồm n-propyl và isopropyl), butyl (bao gồm n-butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl), pentyl, iso-amyl, hexyl và nhóm tương tự. Ví dụ về alkyl không no bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (alyl), iso-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, và nhóm tương tự. Ví dụ về alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, 3,3-dimetylbutynyl và nhóm tương tự.

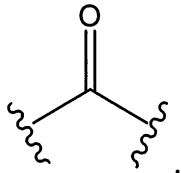
Trong một số trường hợp, số nguyên tử cacbon trong nhóm thế hydrocarbyl (ví dụ, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, v.v.) được chỉ ra bằng tiền tố “C_x-C_y,” trong đó x là số nguyên tử cacbon thấp nhất và y là số nguyên tử cacbon cao nhất trong nhóm thế này. Ví dụ, “C₁-C₆-alkyl” dùng để chỉ nhóm thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Để minh họa thêm, C₃-C₆-xycloalkyl dùng để chỉ nhóm xycloalkyl no chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "perflo(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc alkyl như được mô tả ở trên được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chứa flo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “hydroxy” hoặc “hydroxyl” dùng để chỉ nhóm $-OH$. Khi được sử dụng kết hợp với (các) thuật ngữ khác, tiền tố “hydroxy” dùng để chỉ nhóm thế mà tiền tố này gắn vào được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy. Hợp chất mang nguyên tử cacbon mà một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy gắn vào bao gồm rượu, enol và phenol.

Thuật ngữ “xyano” (còn được gọi là “nitril”) dùng để chỉ nhóm -CN , thuật ngữ này còn có thể được mô tả là $\text{-C}\equiv\text{N}$.

Thuật ngữ “carbonyl” dùng để chỉ nhóm -C(O)- , >C=O , -(C=O)- , và thuật ngữ này cũng có thể được mô tả là:

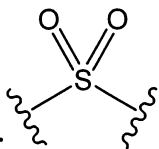


Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm -NH_2 .

Thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nhóm =O .

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl liên kết với oxy, nhóm này cũng có thể được thể hiện dưới dạng: -O-R , trong đó R là nhóm alkyl. Ví dụ về alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy và butoxy.

Thuật ngữ “sulfonyl” dùng để chỉ nhóm $\text{-S(O)}_2\text{-}$, nhóm này cũng có thể được



thể hiện dưới dạng: $\text{-S(O)}_2\text{-}$. Ví dụ, “alkyl-sulfonyl-alkyl” dùng để chỉ alkyl- S(O)_2 -alkyl. Ví dụ về alkylsulfonyl bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, và propylsulfonyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xycloalkyl” được định nghĩa là bao gồm vòng hydrocacbon no hoặc không no (không thơm), có liên kết cầu, đa vòng, vòng spiro hoặc đa vòng ngưng tụ có từ 3 đến 10 cạnh (ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.2.1]octanyl và bixyclo[5.2.0]nonanyl, v.v.); tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế thích hợp. Tốt hơn nếu nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl có thể tùy ý chứa một, hai hoặc nhiều liên kết đôi không liên hợp không thơm hoặc liên kết ba. Vòng spiro là một dạng đặc biệt của xycloalkyl, vòng này xuất hiện khi một vòng được tạo thành quanh một nguyên tử cacbon khác với vòng ngưng tụ trong đó vòng được tạo thành qua hai nguyên tử cacbon chung.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl” được định nghĩa là bao gồm nhóm chứa toàn nguyên tử carbon có một vòng hoặc đa vòng ngưng tụ (tức là, vòng có chung các cặp nguyên tử cacbon liền kề) có hệ electron pi hoàn toàn liên hợp. Nhóm

aryl có 6, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Tốt hơn nữa nếu nhóm aaryl có 6 hoặc 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Tốt nhất nếu nhóm aaryl có 6 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C₆-C₁₀)aryl” dùng để chỉ gốc thơm chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon như phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, antraxenyl, indanyl và nhóm tương tự. Nhóm aaryl này tùy ý được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm thể thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” được định nghĩa là bao gồm nhóm dị vòng thơm có một vòng hoặc đa vòng ngưng tụ có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N trong một hoặc nhiều vòng này. Nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 nguyên tử trong vòng bao gồm từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S, và N. Một hoặc nhiều vòng của nhóm dị vòng này có thể không chứa nguyên tử khác loại. Tốt hơn nếu nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Tốt hơn nữa nếu nhóm heteroaryl có từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại. Tốt nhất nếu nhóm heteroaryl có từ 6 đến 8 nguyên tử trong vòng bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(C₁-C₉)heteroaryl” dùng để chỉ gốc thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ O, S và N và từ 1 đến 9 nguyên tử cacbon như pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyreryl, oxazolyl (ví dụ, 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (ví dụ, 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (ví dụ, 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (ví dụ, 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, và nhóm tương tự. Nhóm heteroaryl tùy ý được thể bằng từ 1 đến 5 nhóm thể thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heterocycloalkyl” được định nghĩa là bao gồm vòng một vòng, có liên kết cầu, đa vòng, vòng spiro hoặc đa vòng ngưng tụ no hoặc không no không thơm có từ 3 đến 20 cạnh bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N. Một hoặc nhiều vòng của nhóm dị vòng có liên kết cầu, đa vòng hoặc ngưng tụ này có thể không chứa nguyên tử khác loại. Ví dụ về vòng heterocycloalkyl bao gồm azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydro-thiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl,

tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, cromanyl, isocromanyl, benzoxazinyl, và nhóm tương tự. Ví dụ khác về vòng heteroxycloalkyl này là tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidin, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl và nhóm tương tự. Vòng heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế thích hợp.

Nếu nhóm thế được mô tả là “độc lập được chọn” từ nhóm, thì mỗi nhóm thế được chọn độc lập với nhau. Do đó, mỗi nhóm thế có thể là giống hoặc khác với (các) nhóm thế còn lại.

Nếu tâm không đối xứng có mặt trong hợp chất có công thức I (sau đây được hiểu là công thức I, Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), sau đây được gọi là “hợp chất theo sáng chế”, hợp chất này có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân dị cấu quang học (chất đồng phân đối ảnh). Theo một phương án, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp bao gồm hỗn hợp racemic của hợp chất có công thức I. Theo một phương án khác, đối với hợp chất có công thức I chứa nhiều hơn một tâm không đối xứng, sáng chế bao gồm các dạng đồng phân không đối quang của hợp chất này (chất đồng phân không đối quang riêng biệt và hỗn hợp của chúng). Nếu hợp chất có công thức I chứa nhóm hoặc gốc alkenyl, chất đồng phân dị hình có thể xuất hiện.

Sáng chế bao gồm dạng tautome của hợp chất có công thức I. Nếu các chất đồng phân cấu trúc có thể chuyển hóa lẫn nhau qua hàng rào năng lượng thấp, hiện tượng tautome có thể xảy ra. Hiện tượng này có thể ở dạng tautome hóa proton trong hợp chất có công thức I chứa nhóm imino, keto, hoặc oxim chẳng hạn, hoặc tautome hóa hóa trị trong hợp chất chứa gốc thơm. Một hợp chất có thể có nhiều hơn một loại đồng phân hóa. Tỷ lệ khác nhau của các tautome ở dạng rắn và lỏng phụ thuộc vào nhóm thế khác nhau trên phân tử cũng như phương pháp kết tinh cụ thể được sử dụng để tách hợp chất.

Muối cộng axit được dùng thích hợp của hợp chất theo sáng chế nếu có bao gồm các muối thu được từ axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, flohydric, boric,

floboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, carbonic, sulfonic, và sulfuric, và axit hữu cơ như axit axetic, benzensulfonic, benzoic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, metansulfonic, triflometansulfonic, succinic, toluensulfonic, tartaric, và trifloaxetic. Nói chung, axit hữu cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, thơm béo, dị vòng, carboxylic, và sulfonic.

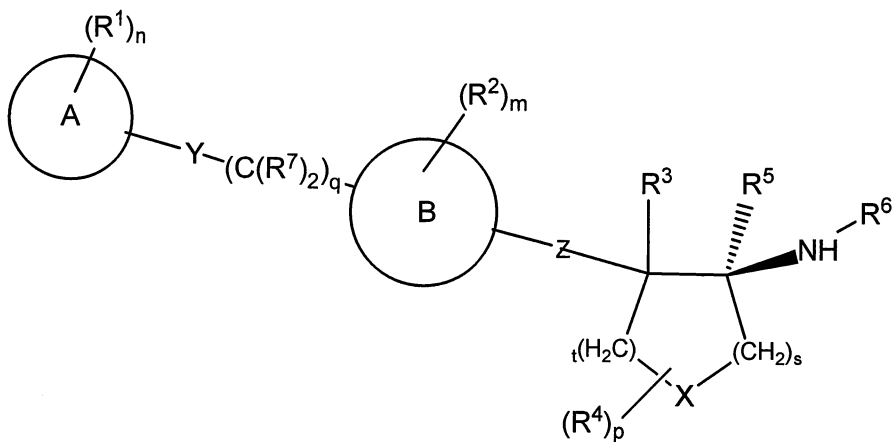
Ngoài ra, nếu hợp chất theo sáng chế mang gốc axit, muối được dụng thích hợp của nó có thể bao gồm muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali; muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi hoặc magie; và muối được tạo với phối tử hữu cơ thích hợp, ví dụ, muối amoni bậc bốn. Theo một phương án khác, muối bazơ được tạo thành từ bazơ tạo muối không độc, bao gồm muối nhôm, arginin, benzathin, cholin, diethylamin, diolamin, glyxin, lysin, meglumin, olamin, trometamin và kẽm.

Theo một phương án, nửa muối của axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulphat và hemicanxi.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị, hợp chất này giống với hợp chất có công thức I, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Hợp chất theo sáng chế, và muối được dụng của hợp chất này hoặc hợp chất chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là thuộc phạm vi sáng chế. Một số hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất chứa chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C là có thể dùng trong các thử nghiệm phân bố dược chất và/hoặc cơ chất trong mô. Chất đồng vị triti, *tức là*, ^3H , và cacbon-14, *tức là*, ^{14}C , là được đặc biệt ưu tiên do chúng dễ điều chế và dễ phát hiện. Ngoài ra, việc thay thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đơteri, *tức là*, ^2H , có thể có một số ưu điểm nhất định trong điều trị do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trên các Sơ đồ và/hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách

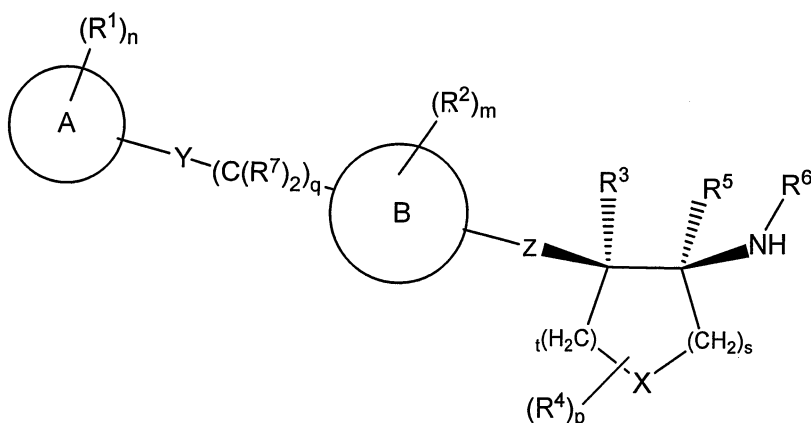
thay chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị dễ kiểm cho chất phản ứng không được đánh dấu bằng chất đồng vị.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



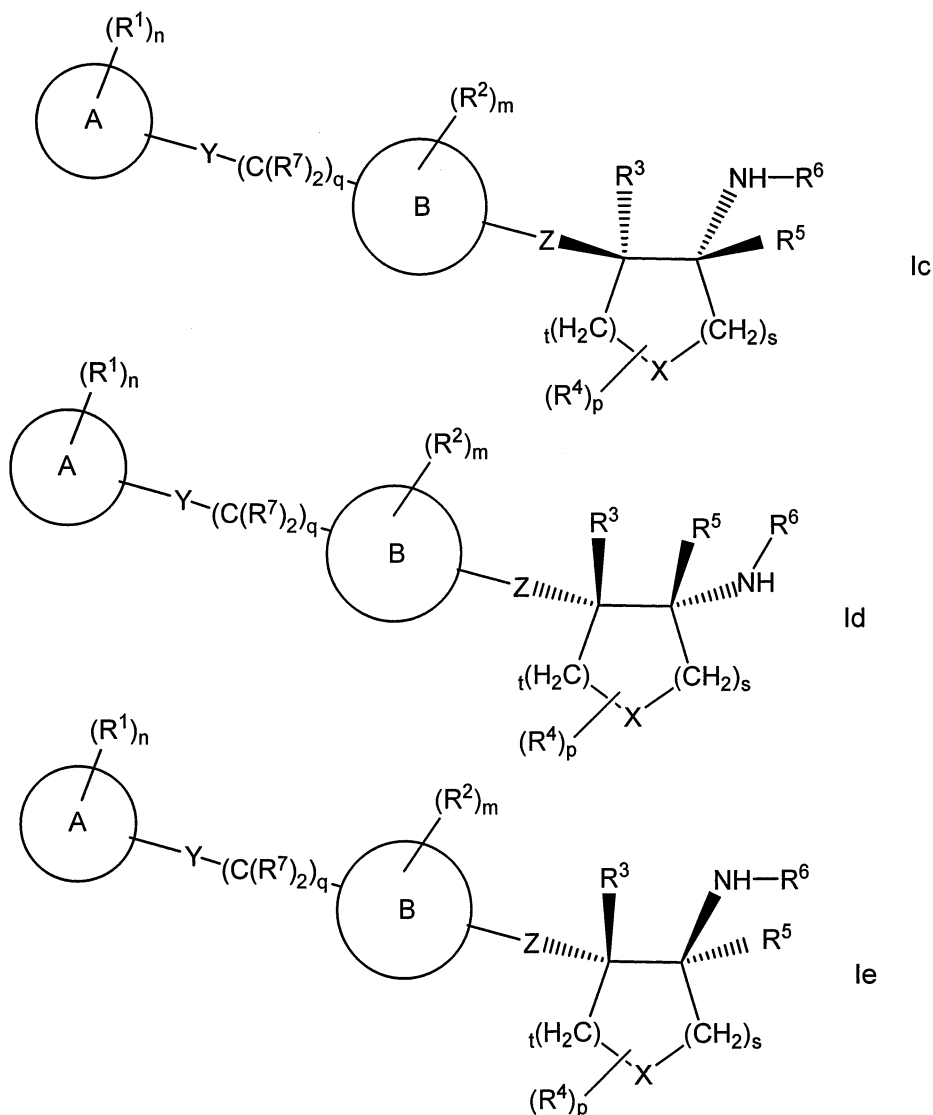
Ia

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



Ib

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng hợp chất có công thức I có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể khác bao gồm các dạng sau:



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó “Z” là -O- (hợp chất được gọi là ete).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó “Z” là -S- (hợp chất được gọi là thioete).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó “Z” là -(S=O)- (hợp chất được gọi là sulfoxit).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó “Z” là -(SO₂)- (hợp chất được gọi là sulfon).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó X là -O- (hợp chất được gọi là furan hoặc pyran). Tác giả sáng chế quan tâm đặc biệt đến hợp chất furan và pyran đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo tổ hợp với các phương án khác, trong đó phương án của “Z” là được lưu ý đặc biệt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó X là $>C(R^4)_2$ (hợp chất được gọi là xyclopentyl hoặc xyclohexyl), cụ thể hơn trong đó mỗi nhóm R^4 là hydro. Tác giả sáng chế cũng quan tâm đặc biệt đến hợp chất xyclopentyl hoặc xyclohexyl này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo tổ hợp với các phương án khác, trong đó các phương án của “Z” là được đặc biệt quan tâm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “A” là phenyl; cụ thể hơn trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2; cụ thể hơn trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 . Tác giả sáng chế cũng quan tâm đặc biệt đến các hợp chất có vòng “A” là phenyl này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “A” là $(C_1-C_9)heteroaryl$; cụ thể hơn là trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2; và cụ thể hơn là trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 . Tác giả sáng chế cũng quan tâm đặc biệt đến hợp chất chứa A là $(C_1-C_9)heteroaryl$ này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “A” là $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$; cụ thể hơn là trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2; và cụ thể hơn là trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydrogen, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong

đó nhóm (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R⁹. Tác giả sáng chế cũng quan tâm đặc biệt đến hợp chất có “A” là (C₁-C₉)heteroxycloalkyl này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “A” là (C₄-C₁₀)xycloalkyl; cụ thể hơn là trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2; và cụ thể hơn là trong đó R¹ được chọn từ nhóm bao gồm oxo, hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, và (C₁-C₆)alkyl; trong đó nhóm (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R⁹. Tác giả sáng chế cũng quan tâm đặc biệt đến hợp chất có “A” là (C₄-C₁₀)xycloalkyl này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R¹ là (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, xyano hoặc halogen và nằm ở vị trí ortho hoặc para so với nhóm Y.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “B” là phenyl; cụ thể hơn là trong đó m bằng 0 hoặc 1; cụ thể hơn là trong đó R² là hydro, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, và (C₁-C₆)alkyl; trong đó (C₁-C₆)alkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R⁹. Tác giả sáng chế cũng đặc biệt quan tâm đến hợp chất có “B” là phenyl này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt. Mỗi phương án này cũng là phương án quan tâm bổ sung cùng với các phương án của vòng “A” được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “B” là (C₁-C₉)heteroaryl; cụ thể hơn là trong đó m bằng 0 hoặc 1; và cụ thể hơn là trong đó R² là hydro, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN,

$-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 . Tác giả sáng chế cũng đặc biệt quan tâm đến hợp chất có vòng “B” là $(C_1-C_9)heteroaryl$ này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt. Mỗi phương án này cũng là phương án quan tâm bổ sung cùng với các phương án của vòng “A” được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “B” là $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$; cụ thể hơn là trong đó n bằng 0 hoặc 1; và cụ thể hơn là trong đó R^2 là hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 . Tác giả sáng chế cũng đặc biệt quan tâm đến hợp chất có vòng “B” là $(C_1-C_9)heteroxycloalkyl$ này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt. Mỗi phương án này cũng là phương án quan tâm bổ sung cùng với các phương án của vòng “A” được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó vòng “B” là $(C_4-C_{10})xycloalkyl$; cụ thể hơn là trong đó m bằng 0 hoặc 1; và cụ thể hơn là trong đó R^2 là hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 . Tác giả sáng chế cũng đặc biệt quan tâm đến hợp chất có vòng “B” là $(C_4-C_{10})xycloalkyl$ này, đặc biệt là khi chúng có thể được phân biệt theo các tổ hợp với các phương án khác trong đó “X” là “xyclopentyl” hoặc “xyclohexyl” và/hoặc các phương án của “Z” là được quan tâm đặc biệt. Mỗi phương án này cũng là phương án quan tâm bổ sung cùng với các phương án của vòng “A” được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^2 là (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyl, xyano hoặc halogen.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^2 là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^4 là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó p bằng 2 và cả hai nhóm R^4 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó p bằng 2 và mỗi nhóm R^4 là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó q bằng 0,

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó không có nhóm Y.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó Y là -O-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó Y là $>C(R^7)_2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^6 là (C_1-C_5) alkyl-(C=O)-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^6 là $[(C_1-C_3)$ alkyl] $_2$ N-(C=O)-, trong đó gốc (C_1-C_2) alkyl có thể tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^6 là (C_1-C_5) alkyl-SO₂-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^6 là (C_3-C_5) cycloalkyl-SO₂-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc Ia, Ib, Ic, Id hoặc Ie), trong đó R^6 là $[(C_1-C_3)$ alkyl] $_2$ N-SO₂-; trong đó gốc (C_1-C_2) alkyl

có thể tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế còn đề cập đến mỗi hợp chất riêng rẽ được mô tả trong các ví dụ 1 đến 54 trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, và muối được dụng thích hợp của nó.

Hợp chất được ưu tiên cụ thể theo sáng chế bao gồm:

[(3S,4S)-4-(2'-xyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[(3S,4S)-4-(2'-xyano-4'-flo-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[(3S,4S)-4-(2',4'-diflo-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(3S,4S)-4-[4-(5-xyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(1S,2R)-2-[4-(5-xyano-thiophen-2-yl)-3-flo-phenoxy]-xyclopentyl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(1S,2R)-2-[4-(5-xyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-xyclopentyl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(1S,2R)-2-[3-flo-4-(2-metansulfonylamino-etyl)-phenoxy]-xyclopentyl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(3S,4S)-4-[5-(2-xyano-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{(1S,2R)-2-[6-(2-xyano-4-flo-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit propan-2-sulfonic; và

{(1S,2R)-2-[6-(5-xyano-thiophen-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-xyclohexyl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

hoặc muối được dụng thích hợp của chúng.

Các hợp chất cụ thể khác theo sáng chế, và muối được dụng của chúng, bao gồm các hợp chất sau:

[4-(4-benzyl-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic ;

{4-[4-(1-phenyl-etyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{4-[4-(hydroxy-phenyl-metyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

[4-(4-benzoyl-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[4-(4-phenoxy-metyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

{4-[4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{4-[3-flo-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmetyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

{4-[4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-2-ylmetyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

[4-(4-phenoxy-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

N-{4-[4-(propan-2-sulfonylamino)-tetrahydro-furan-3-yloxy]-phenyl}-benzamid;

{4-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

2-[2-flo-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-isothiazolidin 1,1-dioxit; hợp chất với amit của axit propan-2-sulfonic;

N-[4-(2'-xyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-metansulfonamid;

3-[4-(2'-xyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-1,1-dimetyl-sulfonylure;

{4-[5-(2-xyano-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic; và

{4-[5-(2-xyano-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amit của axit propan-2-sulfonic.

Hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng có thể dùng để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần khác nhau liên quan đến rối loạn chức năng glutamat bao gồm: rối loạn thần kinh và tâm thần cấp tính như suy não do phẫu thuật tạo sụn và ghép tim, đột quỵ, thiếu máu cục bộ não, tổn thương tủy sống, chấn thương đầu, giảm oxy không khí thở vào chu sinh, ngừng tim, tổn thương thần kinh do giảm glucoza huyết, bệnh sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh sa sút trí tuệ do bệnh AIDS gây ra), bệnh Alzheimer, chứng múa giật Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, tổn thương mắt, bệnh võng mạc, rối loạn nhận thức, bệnh Parkinson tự phát và do thuốc gây ra, co thắt

cơ và rối loạn liên quan đến sự co thắt cơ bao gồm chứng run, bệnh động kinh, co giật, migren (bao gồm chứng đau nửa đầu), đái dầm, tình trạng dung nạp chất, rút chất (bao gồm các chất như opiat, nicotin, các sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc an thần, thuốc gây ngủ, v.v.), bệnh tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, chứng lo âu (bao gồm rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương và rối loạn ám ảnh cưỡng bức), rối loạn cảm xúc (bao gồm bệnh trầm cảm, bệnh hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), đau dây thần kinh sinh ba, khiếm thính, tiếng ù tai, thoái hóa điểm vàng, nôn, phù não, tình trạng đau (bao gồm tình trạng đau cấp tính và mạn tính, chứng đau nặng, chứng đau khó chữa, chứng đau bệnh thần kinh, và đau sau chấn thương), loạn vận động muộn, rối loạn giấc ngủ (bao gồm cơn ngủ kịch phát), rối loạn tăng động/thiếu chú ý, rối loạn thiếu chú ý, và rối loạn cư xử. Do đó, theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh ở động vật có vú, như người, được chọn từ các bệnh nêu trên, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó. Tốt hơn nếu động vật có vú là động vật có vú cần điều trị hoặc phòng bệnh nêu trên.

Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc đảo ngược, làm giảm nhẹ, điều chỉnh, ngăn chặn sự tiến triển, hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng mà thuật ngữ này nói tới, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng này.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh được chọn từ chứng đau nửa đầu, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt, và bệnh động kinh. Ví dụ về rối loạn lo âu là rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn hoảng sợ, rối loạn stress sau chấn thương và rối loạn ám ảnh cưỡng bức. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh trầm cảm được chọn từ bệnh trầm cảm nặng, bệnh trầm cảm mạn tính (loạn tính khí), bệnh trầm cảm theo mùa (Seasonal Affective Disorder), bệnh trầm cảm loạn tâm thần, và bệnh trầm cảm sau sinh. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn giấc ngủ được chọn từ chứng mất ngủ và thiếu ngủ.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị bệnh ở động vật có vú, trong đó bệnh cần điều trị được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tim mạch do vữa xơ động mạch, bệnh mạch máu não và bệnh động mạch ngoại vi. Tốt hơn nếu động vật có vú là động vật cần điều trị

hoặc phòng bệnh này. Các bệnh khác có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm bệnh tăng huyết áp và bệnh tạo mạch.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó để điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat ở động vật có vú.

Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó tùy ý được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác. Hoạt chất này có thể là, thuốc chống loạn thần không điển hình hoặc chất làm tăng hoạt tính của thụ thể AMPA. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn thần kinh và tâm thần liên quan đến rối loạn chức năng glutamat, bao gồm việc cho động vật có vú sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và còn bao gồm việc sử dụng hoạt chất khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hoạt chất khác” dùng để chỉ chất điều trị bất kỳ, không là hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, có thể dùng để điều trị rối loạn cần điều trị. Ví dụ về chất điều trị khác bao gồm thuốc chống trầm cảm, thuốc chống loạn thần, thuốc giảm đau, thuốc trị bệnh Alzheimer và thuốc chống lo âu. Ví dụ về nhóm thuốc chống trầm cảm cụ thể có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm chất ức chế tái hấp thu norepinephrin, chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI), chất đối kháng thụ thể NK-1, chất ức chế monoamin oxidaza (monoamine oxidase inhibitor: MAOI), chất ức chế monoamin oxidaza thuận nghịch (reversible inhibitors of monoamine oxidase: RIMA), chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI), chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (corticotropin releasing factor: CRF), chất đối kháng thụ thể α -adrenalin, và thuốc chống trầm cảm không điển hình. Chất ức chế tái hấp thu norepinephrin thích hợp bao gồm hợp chất amin ba vòng bậc ba và hợp chất amin ba vòng bậc hai. Ví dụ về hợp chất amin ba vòng bậc ba và hợp chất amin ba vòng bậc hai thích hợp bao gồm amitriptylin, clomipramin, doxepin, imipramin, trimipramin, dothiepin, butriptylin, iprindol, lofepramin, nortriptylin, protriptylin, amoxapin, desipramin và maprotilin. Ví dụ về chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc thích hợp bao gồm fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, và sertralin. Ví dụ về chất ức chế monoamin oxidaza bao gồm isocarboxazid, phenelzin, và tranylcyclopramin. Ví dụ về chất ức chế monoamin

oxidaza thuận nghịch thích hợp bao gồm moclobemit. Ví dụ về chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm venlafaxin. Ví dụ về thuốc chống trầm cảm không điển hình thích hợp bao gồm bupropion, lithi, nefazodon, trazodon và viloxazin. Ví dụ về thuốc trị bệnh Alzheimer bao gồm Dimebon, chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; và chất ức chế cholinesteraza như donepezil và galantamin. Ví dụ về nhóm chất chống lo âu thích hợp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm benzodiazepin và chất chủ vận hoặc chất đối kháng serotonin 1A (5-HT_{1A}), đặc biệt là chất chủ vận một phần 5-HT_{1A}, và chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (CRF). Benzodiazepin thích hợp bao gồm alprazolam, clodiazepoxit, clonazepam, clorazepat, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, và prazepam. Chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể 5-HT_{1A} thích hợp bao gồm buspiron, flesinoxan, gepiron và ipsapiron. Thuốc chống loạn thần không điển hình thích hợp bao gồm paliperidon, bifeprunox, ziprasidon, risperidon, aripiprazol, olanzapin, và quetiapin. Chất chủ vận nicotin axetylcholin thích hợp bao gồm ispronidol, vareniclin và MEM 3454. Thuốc giảm đau bao gồm pregabalin, gabapentin, clonidin, neostigmin, baclofen, midazolam, ketamin và ziconotit.

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

Mô tả chi tiết sáng chế

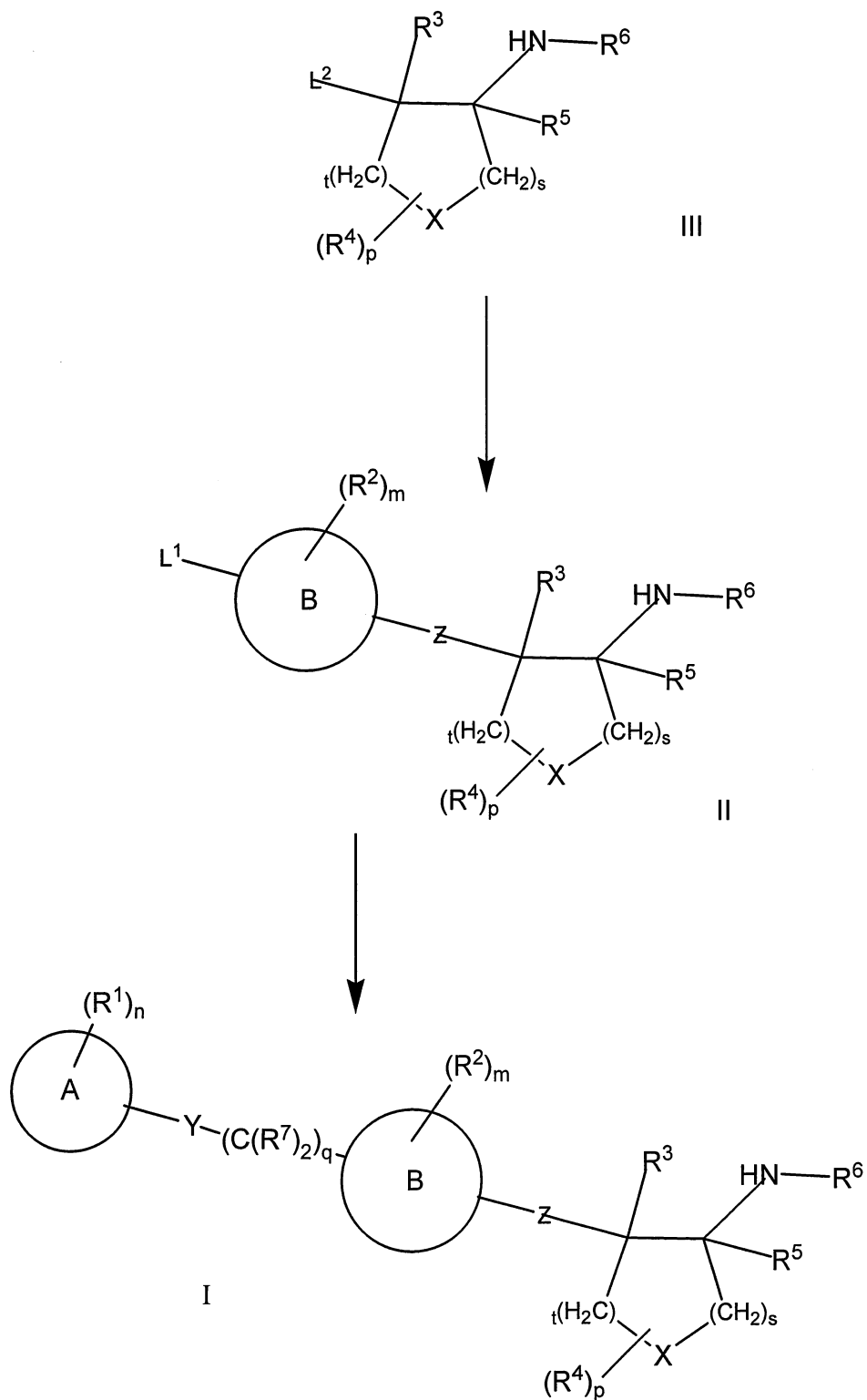
Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ, hoặc phương pháp cải biến mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Trong bước bất kỳ trong số các bước sau đây, có thể cần và/hoặc muốn bảo vệ nhóm nhạy cảm hoặc dễ phản ứng trên phân tử bất kỳ liên quan. Điều này có thể đạt được bằng cách dùng nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm được mô tả trong tài liệu: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999.

Như chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ, việc sử dụng công thức I là thuận tiện và sáng chế được hiểu là bao gồm mỗi nhóm và mọi nhóm trong công thức này là

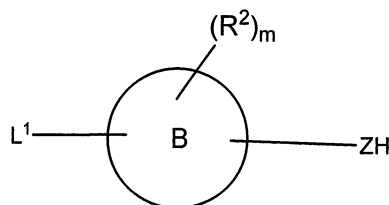
các nhóm riêng rẽ được đưa ra ở đây. Do đó, sáng chế dự định mỗi nhóm riêng rẽ và nhóm bất kỳ và tất cả các tổ hợp của các nhóm này. Cụ thể hơn, trên Sơ đồ dưới đây, các nhóm R^1 đến R^{11} , m, n, p, q, s, t, w, A, B, X, Y, và Z là như được xác định ở trên.

Sơ đồ 1



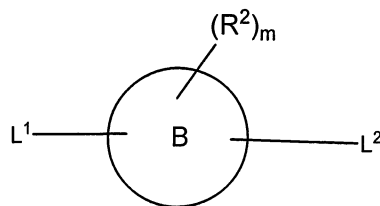
Sơ đồ 1 thể hiện quy trình điều chế hợp chất có công thức I. Theo Sơ đồ 1, hợp chất aryl halogenua có công thức II, trong đó L^1 là iodo, bromo hoặc triflat, có thể được phản ứng kết hợp với axit aryl boronic được thể thích hợp có công thức $(R^1)_n$ -ArB(OH)₂, trong đó Ar là nhóm aryl hoặc heteroaryl được thể thích hợp và B là bo,

trong điều kiện phản ứng tạo liên kết ngang được xúc tác bởi paladi chuẩn mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ để thu được hợp chất có công thức I. [Suzuki, A., *Journal of Organometallic Chemistry*, 576, 147-169 (1999), Miyaura and Suzuki, *Chemical Reviews*, 95, 2457-2483 (1995).] Hợp chất có công thức II có thể được điều chế từ hợp chất có công thức III bằng cách thay thế L^2 , trong đó L^2 có thể là halo, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ (-OMs), hoặc $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf), bằng chất phản ứng:



trong đó Z là O hoặc S. Điều kiện thông thường bao gồm phản ứng trong dung môi hữu cơ như axetonitril với sự có mặt của bazơ như xesi cacbonat ở nhiệt độ cao như 150°C. Trong trường hợp Z là S, hợp chất có công thức II hoặc I có thể được oxy hóa tiếp để tạo ra $>\text{S}=\text{O}$ hoặc $>\text{SO}_2$ bằng chất phản ứng như peroxit (như mCPBA) trong dung môi như metylen clorua ở nhiệt độ trong phòng.

Theo cách khác, hợp chất có công thức III có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức II, trong đó L^2 là ZH và Z là O hoặc S, bằng phản ứng thế nhóm thion ái nhân (như phản ứng với aryl thiếc, như SnAr) với chất phản ứng aryl được thế thích hợp:



trong đó L^2 là halo hoặc $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf) theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong tài liệu: Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. "Streamlined Synthesis of the Bippyphos Family of Ligands and Cross-Coupling Applications" *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 480-489. Điều kiện thông thường bao gồm phản ứng trong dung môi hữu cơ như etanol với sự có mặt của bazơ như kali hydroxit, chất xúc tác, như paladi (như $\text{Pd}2(\text{dba})_3$), và phối tử, như 1-[2-[bis(tert-butyl)phosphino]phenyl]-3,5-diphenyl-1H-pyrazol (bippyphos), ở nhiệt độ cao như 80°C.

Theo cách khác, hợp chất có công thức I có thể được điều chế từ hợp chất có công thức II, trong đó L^1 là nhóm silyl (như trimethylsilyl) bằng cách trước hết chuyển hóa nhóm silyl thành halogenua, như bằng cách phản ứng với chất phản ứng halogen hóa như kali bromua/*N*-closuccinimid (NCS) với sự có mặt của axit (như axit axetic), sau đó aryl hóa như được mô tả ở trên. Dung môi thích hợp cho phản ứng halogen hóa bao gồm rượu như metanol hoặc etanol. Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C trong thời gian từ 10 đến 120 phút.

Theo cách khác, hợp chất có công thức I trong đó q bằng 0 và Y là O hoặc NR^7 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức II trong đó L^1 là NH_2 hoặc OH phản ứng với aryl halogenua với sự có mặt của chất xúc tác.

Theo cách khác, nếu q bằng 2 hoặc 3, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng nhiều phản ứng kết hợp hai nhóm alkyl được chức hóa thích hợp có thể tạo ra hợp chất có công thức I. Các phản ứng này là đã biết trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức II có thể được điều chế từ hợp chất có công thức III bằng phản ứng kết hợp với chất phản ứng aryl Grignard được thích hợp trong dung môi ete như THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác, như paladi hoặc đồng, có thể tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng.

Hợp chất có công thức III là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này (như các phương pháp được bộc lộ trong sách tham khảo chuẩn như COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (Wiley-Interscience)).

Hợp chất có công thức I có thể được tách thành chất đồng phân tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối thu được từ axit vô cơ hoặc hữu cơ. Muối cộng axit của hợp chất bazơ theo sáng chế được điều chế dễ dàng bằng cách xử lý hợp chất bazơ bằng lượng gần như đương lượng của axit hữu cơ hoặc vô cơ được chọn trong môi trường dung môi nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp như metanol hoặc etanol. Sau khi làm bay hơi cẩn thận dung môi, thu được muối cần thiết dạng rắn.

Muối bazơ có thể được điều chế dễ dàng bằng cách xử lý hợp chất axit tương ứng bằng dung dịch nước chứa cation được dụng cần thiết, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được cho tới khi khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Theo cách khác, chúng cũng có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch alkanol thấp chứa hợp chất axit và alkoxit kim loại kiềm cần thiết với nhau, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được cho tới khi khô theo cách giống như trên. Trong mỗi trường hợp, tốt hơn nếu lượng theo hệ số tỷ lệ của chất phản ứng được sử dụng để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn và hiệu suất sản phẩm cao nhất.

Nếu muối được dự định sử dụng cho bệnh nhân (không phải sử dụng *in vitro*), tốt hơn nếu muối này là muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức I với axit mà anion của nó, hoặc với bazơ mà cation của nó, thường được coi là thích hợp để sử dụng cho người. Muối được dụng là đặc biệt hữu ích làm sản phẩm của phương pháp theo sáng chế do chúng dễ tan trong nước hơn so với hợp chất gốc. Để sử dụng làm thuốc, muối của hợp chất theo sáng chế là "muối được dụng" không độc.

Thông thường, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng bệnh như được mô tả ở đây. Hợp chất theo sáng chế được sử dụng bằng đường thích hợp bất kỳ ở dạng được phẩm thích hợp cho đường này, và với liều hữu hiệu để điều trị hoặc phòng bệnh đã định. Liều hữu hiệu điều trị của hợp chất cần thiết để điều trị hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của tình trạng bệnh được xác định dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng phương pháp tiền lâm sàng và lâm sàng đã biết rõ trong lĩnh vực y học.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm việc uống thuốc để cho hợp chất đi vào đường dạ dày-ruột, hoặc có thể sử dụng trong miệng hoặc dưới lưỡi nhờ đó hợp chất đi trực tiếp vào dòng máu từ miệng.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp vào dòng máu, trong cơ, hoặc trong cơ quan nội tạng. Cách sử dụng ngoài đường tiêu hóa thích hợp bao gồm đường tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong vỏ, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ và dưới da. Dụng cụ thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dụng cụ tiêm có kim (bao gồm vi kim), dụng cụ tiêm không có kim và dụng cụ truyền.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng khu trú cho da hoặc niêm mạc, tức là đường chân bì hoặc qua da. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong mũi hoặc bằng cách xông. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường trực tràng hoặc âm đạo. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp cho mắt hoặc tai.

Chế độ liều của hợp chất theo sáng chế và/hoặc dược phẩm chứa hợp chất này dựa vào nhiều yếu tố, bao gồm loại bệnh, tuổi, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh của bệnh nhân; mức độ nặng của bệnh; đường sử dụng và hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều có thể thay đổi trong phạm vi rộng. Liều nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 100mg/kg/đơn vị thể trọng/ngày có thể dùng để điều trị hoặc phòng các bệnh nêu trên. Theo một phương án, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế (được sử dụng theo một liều đơn hoặc các liều chia nhỏ) thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg. Theo một phương án khác, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mg/kg, và theo một phương án khác, từ 0,5 đến 30 mg/kg (*tức là*, số mg hợp chất theo sáng chế/kg thể trọng). Theo một phương án, liều này nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg/ngày. Theo một phương án khác, liều này nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0 mg/kg/ngày. Dược phẩm dạng đơn vị liều có thể chứa lượng này hoặc các ước số của chúng để tạo thành liều hàng ngày. Trong nhiều trường hợp, việc sử dụng hợp chất sẽ được nhắc lại nhiều lần trong ngày (thường không quá 4 lần). Thông thường, nhiều liều/ngày có thể được sử dụng để làm tăng tổng liều hàng ngày, nếu cần.

Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng viên nén chứa 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 hoặc 500mg hoạt chất để điều chỉnh liều theo triệu chứng của bệnh nhân. Thông thường, dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 500mg, hoặc theo một phương án khác, lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 1mg đến 100mg. Liều dùng qua đường tĩnh mạch có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg/phút trong quá trình truyền ở tốc độ không đổi.

Đối tượng thích hợp theo sáng chế bao gồm động vật có vú. Động vật có vú theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chó, mèo, bò, dê, ngựa, cừu, lợn, động vật gặm nhấm, động vật linh trưởng, và động vật tương tự, và bao gồm bào thai

động vật có vú. Theo một phương án, đối tượng thích hợp là người. Đối tượng người có thể thuộc giống bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để bào chế dược phẩm để điều trị hoặc phòng bệnh được nêu ở đây.

Để điều trị hoặc phòng bệnh nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng chính hợp chất này. Theo cách khác, muối được dùng của hợp chất là thích hợp đối với các ứng dụng điều trị bệnh do chúng dễ tan trong nước hơn so với hợp chất gốc.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm. Dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó cùng với chất mang được dùng. Chất mang này có thể là chất rắn, chất lỏng, hoặc cả hai chất này, và có thể được bào chế cùng với hợp chất dưới dạng dược phẩm liều đơn vị, ví dụ, viên nén, viên nén này có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95% trọng lượng. Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với polyme thích hợp dưới dạng chất mang được chất có thể hướng đích. Chất có hoạt tính dược lý khác cũng có thể có mặt.

Hợp chất theo sáng chế và muối được dùng của chúng có thể được sử dụng bằng đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm thích hợp cho đường này, và với liều hữu hiệu để điều trị hoặc phòng bệnh đã định. Hoạt chất, muối được dùng thích hợp của nó và dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng, đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc khu trú chẳng hạn.

Dược phẩm dạng liều rắn sử dụng qua đường miệng có thể được trình bày trong các đơn vị riêng biệt, như viên nang cứng hoặc mềm, viên tròn, viên nhộng, viên hình thoi, hoặc viên nén, mỗi viên chứa lượng định trước của ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó. Theo một phương án khác, dược phẩm sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng bột hoặc dạng hạt. Theo một phương án khác, dạng liều dùng qua đường miệng là dạng ngậm dưới lưỡi như, viên hình thoi. Trong các dạng liều rắn này, hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất phụ trợ. Viên nang hoặc viên nén này có thể chứa chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế có lớp bao tan trong ruột.

Theo một phương án khác, dược phẩm sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng liều lỏng. Dược phẩm dạng liều lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, nhũ tương được dụng, dung dịch, hỗn dịch, xirô, và cốm ngọt chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này (ví dụ, nước). Dược phẩm này cũng có thể chứa chất phụ trợ, như chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất điều vị (ví dụ, chất tạo ngọt), và/hoặc chất tạo hương thơm.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. "Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong màng bụng, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Dược phẩm để tiêm (ví dụ, hỗn dịch tiêm trong nước hoặc trong dầu vô trùng) có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng chất phân tán, chất thấm ướt, và/hoặc chất tạo hỗn dịch thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm dạng liều dùng khu trú. "Việc sử dụng khu trú" bao gồm, ví dụ, sử dụng qua da, như miếng dán thẩm thấu qua da hoặc dụng cụ ion hóa, sử dụng trong mắt, hoặc sử dụng trong mũi hoặc sử dụng bằng cách xông. Dược phẩm sử dụng khu trú còn bao gồm, ví dụ, gel dùng khu trú, khí dung, pomat, và kem. Dược phẩm dùng khu trú có thể bao gồm hợp chất làm tăng khả năng hấp thu hoặc khả năng thấm của hoạt chất qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Nếu hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của chúng được sử dụng bằng dụng cụ qua da, việc sử dụng sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng miếng dán loại có túi chứa thuốc và màng xốp hoặc loại nền rắn. Dược phẩm thông thường cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, thuốc rửa, dung dịch, kem, pomat, bột rắc, băng thuốc, thuốc dạng bột, màng, miếng dán da, viên nhện, thuốc cấy, gạc thẩm thấu, thuốc dạng sợi, băng dán và vi nhũ. Liposom cũng có thể được sử dụng. Chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất làm tăng khả năng thấm có thể được đưa vào, ví dụ, xem tài liệu: J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999).

Chế phẩm thích hợp để sử dụng khu trú cho mắt bao gồm, ví dụ, thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp. Dược phẩm thông thường thích hợp để sử dụng cho mắt hoặc cho tai có thể ở dạng giọt hỗn dịch cỡ micron hoặc dung dịch trong dung

dịch nước muối đẳng trương, vô trùng, đã điều chỉnh độ pH. Các dược phẩm khác thích hợp để sử dụng cho mắt và cho tai bao gồm pomat, thuốc cấy phân hủy sinh học (ví dụ, gạc thấm thuốc chứa gel có thể hấp thụ, collagen) và thuốc cấy không phân hủy sinh học (ví dụ silicon), viên nhện, thấu kính và các hệ dạng hạt hoặc nang, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic có liên kết ngang, rượu polyvinyllic, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gồm gelatin, có thể được đưa vào cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dược phẩm này cũng có thể được sử dụng bằng phương pháp ion hóa.

Để sử dụng trong mũi hoặc sử dụng bằng cách xông, hoạt chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của chúng được sử dụng thuận tiện ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch từ đồ chứa khí dung có bơm được bệnh nhân bóp hoặc bơm hoặc dưới dạng khí dung từ đồ chứa gia áp hoặc máy khí dung có sử dụng chất đẩy thích hợp. Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong mũi thường được sử dụng ở dạng bột khô (hoặc một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp khô với lactoza, hoặc dưới dạng thành phần được trộn, ví dụ, trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ dụng cụ xông bột khô hoặc dưới dạng khí dung từ đồ chứa gia áp, bơm, dụng cụ xịt, bình phun (tốt hơn là bình phun sử dụng điện thủy động để tạo ra hạt sương mịn), hoặc máy khí dung, có sử dụng hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc cyclodextrin.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm dạng liều dùng qua đường trực tràng. Dược phẩm này có thể ở dạng thuốc đạn chẳng hạn. Bơ cacao là chất nền thông thường dùng cho thuốc đạn, nhưng các chất thay thế khác có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Các chất mang và cách sử dụng khác đã biết trong lĩnh vực dược phẩm cũng có thể được sử dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, như quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả. Các cân nhắc nêu trên liên quan đến việc bào chế hiệu quả và quy trình sử dụng là đã biết rõ trong lĩnh vực này và được mô tả trong tài liệu chuẩn. Việc bào chế dược chất được bàn luận trong tài liệu: Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical

Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Hợp chất theo sáng chế và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với chất điều trị khác, để điều trị hoặc phòng các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau. Hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng thích hợp của nó và (các) chất điều trị khác có thể được sử dụng đồng thời (hoặc trong cùng một dạng liều hoặc trong các dạng liều riêng biệt) hoặc lần lượt theo thứ tự bất kỳ. Chất điều trị làm ví dụ có thể là chất chủ vận thụ thể glutamat hướng chuyển hóa.

Việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất “kết hợp” dùng để chỉ hai hợp chất này được sử dụng đủ gần nhau về thời gian để sự có mặt của một chất làm thay đổi tác dụng sinh học của chất kia. Hai hoặc nhiều hợp chất này có thể được sử dụng đồng thời, hoặc lần lượt theo thứ tự bất kỳ. Ngoài ra, việc sử dụng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn hợp chất trước khi sử dụng hoặc bằng cách sử dụng hợp chất ở cùng thời điểm nhưng ở vị trí giải phẫu khác nhau hoặc sử dụng đường khác nhau.

Cum từ “sử dụng đồng thời” và “đồng sử dụng” nghĩa là hợp chất được sử dụng kết hợp.

Sáng chế còn đề cập đến kit thích hợp để thực hiện phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh được mô tả ở trên. Theo một phương án, kit này chứa dạng liều thứ nhất gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó và đồ chứa liều này, với lượng đủ để thực hiện phương pháp theo sáng chế.

Theo một phương án khác, kit theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó.

Ba hợp chất theo sáng chế được xác định cấu trúc đơn tinh thể bằng tia X để làm sáng tỏ hóa lập thể tuyệt đối của chúng. Dữ liệu tinh thể học được đưa ra dưới đây.

Tinh thể đại diện được nghiên cứu (xem các hợp chất riêng rẽ dưới đây về việc phân xác định tập hợp dữ liệu và nhiễu xạ kế được sử dụng). Cặp Friedel được thu thập để dễ dàng xác định cấu hình tuyệt đối. Hệ số tán xạ nguyên tử được lấy từ tài liệu: International Tables for Crystallography, Vol. C, trang 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Toàn bộ việc tính toán tinh thể học được thực hiện dễ dàng bằng hệ thống SHELXTL, phiên bản 5.1, Bruker AXS, 1997. Tất cả các dữ liệu nhiễu

xạ kế được thu thập ở nhiệt độ trong phòng. Tinh thể thích hợp, tập hợp dữ liệu, và dữ liệu tinh lọc được tổng kết trong bảng I đối với mỗi hợp chất.

Cấu trúc thử nghiệm được điều chế bằng phương pháp trực tiếp đối với mỗi hợp chất. Các cấu trúc thử nghiệm này được tinh lọc theo cách thông thường. Vị trí của hydro được tính nếu có thể. Các nguyên tử hydro của nhóm metyl được xác định vị trí bằng kỹ thuật sai phân Fourier và sau đó lý tưởng hóa. Nguyên tử hydro bất kỳ trên nito được xác định vị trí bằng kỹ thuật sai phân Fourier và cho phép tinh lọc. Các thông số của hydro được bổ sung vào khi tính toán hệ số cấu trúc nhưng không được tinh lọc. Độ dịch chuyển được tính trong các chu kỳ tinh lọc cuối bằng phương pháp bình phương bé nhất đều nhỏ hơn 0,1 so với độ lệch chuẩn tương ứng. Các chỉ số R cuối được đưa ra đối với mỗi cấu trúc. Phương pháp sai phân Fourier cuối cho thấy mật độ điện tử không bị mất hoặc sai chỗ đối với cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc này.

Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng phương pháp nêu trong tài liệu: Flack, *Acta Crystallogr.*, 1983 *A39*, 876. Tọa độ, hệ số nhiệt độ dị hướng, khoảng cách và góc được thể hiện trong các bảng từ 1 đến 5 dưới đây đối với mỗi cấu trúc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình thử nghiệm

Nói chung, các thử nghiệm được thực hiện trong môi trường trơ (nitơ hoặc argon), cụ thể là trong trường hợp chất phản ứng hoặc hợp chất trung gian nhạy cảm với oxy hoặc hơi ẩm được sử dụng. Nói chung, dung môi và chất phản ứng có bán trên thị trường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, bao gồm các dung môi khan nếu thích hợp (thường là sản phẩm Sure-Seal™ của Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Dữ liệu phổ khối thu được từ phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (liquid chromatography-mass spectrometry: LCMS), ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization: APCI) hoặc sắc ký khí-phổ khối (gas chromatography-mass spectrometry: GCMS). Độ dịch chuyển hóa học của dữ liệu cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance: NMR) được thể hiện theo phần triệu (ppm, δ) so với các đỉnh còn lại của dung môi đơteri hóa được sử dụng.

Đối với các quy trình tham chiếu trong các ví dụ, quy trình điều chế hoặc phương pháp khác, điều kiện phản ứng (thời gian phản ứng và nhiệt độ) có thể thay

đổi. Nói chung, phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hoặc phổ khối, và được xử lý nếu thích hợp. Nếu chất rắn không phải sản phẩm có mặt trong hỗn hợp phản ứng thô, có thể cần lọc qua Celite®. Việc tinh chế có thể thay đổi giữa các thử nghiệm: nói chung, dung môi và tỷ lệ dung môi sử dụng đối với dung môi rửa giải/gradient được chọn để có R_f s hoặc thời gian lưu thích hợp.

Ví dụ điều chế 1

Điều chế *cis*-N-{4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit

Bước 1. Điều chế *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-ol.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 1 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol trong Ví dụ 2, chỉ khác là 6-bromopyridin-3-ol được sử dụng thay cho 4-bromophenol, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thẩm gel (Gradient: 20% đến 70% etyl axetat trong heptan). Hiệu suất: 5,24g, 20,2mmol, 61%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3,79 (dd, $J=9,9$, 1,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, $J=10,4$, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=9,9$, 4,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, $J=10,4$, 4,7 Hz, 1H), 4,38 (br m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,68 (br d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=8,7$, 3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=8,7$, 0,5 Hz, 1H), 8,01 (br d, $J=3,1$ Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 2 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xylopentyl metansulfonat trong Ví dụ 5, chỉ khác là *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-ol được sử dụng thay cho *trans*-2-(4-bromophenoxy)xylopentanol. Sản phẩm được điều chế dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 5,95g, 17,6mmol, 87%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,07 (s, 3H), 3,94 (br dd, $J=10,5$, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,11 (dd, $J=11,1$, 4,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, $J=10,6$, 4,5 Hz, 1H), 4,97 (br d, $J=4,4$ Hz, 1H), 5,13 (br d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,7$, 3,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=8,7$, 0,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=3,2$, 0,5 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế *cis*-N-{4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydro-furan-3-yl}propan-2-sulfonamit.

Trans-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl metan sulfonat (591,7mg, 1,75mmol), propan-2-sulfonamit (647mg, 5,25mmol) và xesi cacbonat (855mg, 2,62mmol) được kết hợp trong axetonitril (8ml) và được vi sóng trong 55

phút ở 150°C. Hỗn hợp sản phẩm thô được kết hợp bằng một số phản ứng tương tự được thực hiện trong điều kiện tương tự (tổng lượng chất ban đầu được sử dụng: 1,527g, 4,515mmol) và lắc với dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (100ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 5% đến 40% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Hiệu suất: 382mg, 1,046mmol, 23%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,17 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J*=9, 9 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J*=10,9, 1,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J*=8, 8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J*=10,9, 4,3 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,66 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=3,2 Hz, 1H).

Ví dụ điều chế 2

Điều chế metyl 3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bước 1. Điều chế metyl 3-xyano-4-[(triflometyl)sulfonyl]oxy}-benzoat.

Dung dịch chứa metyl 3-xyano-4-hydroxybenzoat [xem tài liệu: P. Madsen *et al*, *J. Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 5755-5775] (4,18g, 23,6mmol) trong diclometan (81ml) được xử lý bằng 4-(dimetylamino)pyridin (432mg, 3,54mmol) và làm lạnh tới 0°C. Sau khi bổ sung trietylamin (4,93ml, 35,4mmol), dung dịch này được xử lý nhỏ giọt bằng anhydrit triflometansulfonic (5,96ml, 35,4mmol) và để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và được xử lý nhiều lần bằng diclometan và cô cho đến khi còn lại 17g. Chất này được sắc ký thấm gel (gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong heptan) để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu. Hiệu suất: 6,50g, 21,0mmol, 89%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (s, 3H), 7,60 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J*=8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=2,2 Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế hợp chất metyl 3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat.

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (bis(pinacolato)dibor, 5,81g, 22,9mmol), metyl 3-xyano-4-[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat (5,90g, 19,1mmol), kali axetat (99%, 9,46g, 95,4mmol) và 1,1'-[bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,40g, 1,91mmol) được kết hợp trong dioxan đã loại khí (83ml) trong bình phản ứng có thành dày. Hỗn hợp phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ, sau đó xử lý bằng diclometan (100ml),

khuấy kỹ và lọc qua Celite®. Bánh lọc được rửa bằng diclometan (2 x 100ml), và nước lọc kết hợp được cô trong chân không và sắc ký trên silicagel (Gradient: 0% đến 30% etyl axetat trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô và tái kết tinh bằng 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 3,395g, 11,82mmol, 62%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (s, 12H), 3,97 (s, 3H), 7,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*=7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (br d, *J*=1,6 Hz, 1H).

Ví dụ điều chế 3

Điều chế *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl]propan-2-sulfonamit

Bước 1. Điều chế *trans*-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentanol.

4-bromo-3-flophenol (8,00g, 41,9mmol) và 6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (8,25ml, 95,2mmol) được kết hợp trong butyronitril (5,0ml) và xử lý bằng natri cacbonat (4,04g, 38,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được vi sóng trong 2 giờ ở 175°C, sau đó lọc qua Celite®. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat, sau đó bằng diclometan, và nước lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu sẫm. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 11,59g, >41,9mmol, định lượng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,89 (m, 5H), 2,02-2,24 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,63 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,9, 8,0 Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl axetat.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 2 được điều chế theo quy trình chung điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xcyclohexyl axetat trong Ví dụ 7, chỉ khác là *trans*-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentanol được sử dụng thay cho *trans*-2-(4-bromophenoxy)xcyclohexanol. Chất phân cực ít hơn khi tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel tạo ra (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl axetat dưới dạng dầu. Hiệu suất: 6,42g, 20,2mmol, 48% qua 2 bước. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,75 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,66 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,8, 8,1 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)-xcyclopentanol.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 3 được điều chế theo quy trình chung điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xcyclohexanol trong Ví dụ 7, chỉ khác là (1*R*,2*R*)-2-

(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl axetat được sử dụng thay cho (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xcyclohexyl axetat. Sản phẩm được điều chế dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 5,29g, 19,2mmol, 95%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,62-1,68 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 3H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 6,63 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,9, 8,1 Hz, 1H).

Bước 4. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl metansulfonat.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 4 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xcyclopentyl metansulfonat trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentanol được sử dụng thay cho *trans*-2-(4-bromophenoxy)xcyclopentanol. Sản phẩm được điều chế dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (GCMS) *m/z* 352, 354 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,81-2,00 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,77 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,65 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*=10,2, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=8,9, 8,0 Hz, 1H).

Bước 5. Điều chế (1*R*,2*S*)-2-azidoxycyclopentyl 4-bromo-3-flophenyl ete.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 5 được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis*-2-azidoxycyclopentyl 4-bromophenyl ete trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentyl metansulfonat được sử dụng thay cho *trans*-2-(4-bromophenoxy)xcyclopentyl metansulfonat. Sản phẩm được tách ra dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,75 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,66 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*=10,4, 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,8, 8,0 Hz, 1H).

Bước 6: Điều chế (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xcyclopentanamin.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 6 được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis*-2-(4-bromophenoxy)xcyclopentanamin trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*R*,2*S*)-2-azidoxycyclopentyl 4-bromo-3-flophenyl ete được sử dụng thay cho *cis*-2-azidoxycyclopentyl 4-bromophenyl ete, và *cis*-2-(4-bromophenoxy)-xcyclopentanamin được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS *m/z* 276,2 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,5 (v br s, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H),

1,93-2,01 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,63 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=10,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,8, 8,0$ Hz, 1H).

Bước 7. Điều chế *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)-xyclopentyl]propan-2-sulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 7 được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclopentanamin được sử dụng thay cho *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanamin, và quá trình tinh chế bằng cách sắc ký được thực hiện với gradien 0% đến 10% metanol trong diclometan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 4,15g, 10,9mmol, 54% từ (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclopentyl axetat (5 bước). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 2H), 6,61 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=10,3, 2,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8,8, 8,1$ Hz, 1H). Cấu hình tuyệt đối của *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit được gán theo cách tương tự với hóa lập thể của hợp chất trong Ví dụ 7 và Ví dụ điều chế 6.

Ví dụ điều chế 4

Điều chế axit (2-xyano-4-flophenyl)boronic

2-bromo-5-flobenzonitril (6,00g, 30,0mmol) và triisopropyl borat (8,28ml, 36,0mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm toluen (48ml) và tetrahydrofuran (12ml), và dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá khô/axeton. Dung dịch chứa *n*-butyllithi trong hexan (2,5M, 14,4ml, 36,0mmol) được thêm nhỏ giọt trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá và xử lý bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước cho đến khi độ pH đạt tới 1, sau đó để ấm tới nhiệt độ trong phòng, khi đó các lớp được tách ra, và lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng nước, một lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Chất rắn tạo ra được tái kết tinh bằng etyl axetat-heptan để thu được axit (2-xyano-4-flophenyl)boronic dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2,20g, 13,3mmol, 44%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (ddd, $J=8,6, 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H).

Ví dụ điều chế 5

Điều chế *N*-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}metansulfonamit

Bước 1. Điều chế *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}carbammat.

4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (4,29ml, 29,6mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl [2-(4-iodophenyl)etyl](metylsulfonyl)-carbammat (J.P. Gardner and W.D. Miller, *PCT Pat. Appl. Publ. WO 2001090055*, 2001) (8,39g, 19,7mmol), trietylamin (9,64ml, 69,1mmol) và 1,1'-

[bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (217mg, 0,296mmol) trong axetonitril (50ml), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 75°C trong 4 giờ. Sau khi loại dung môi, phần cặn được trộn với nước (240ml) và chiết bằng metyl *tert*-butyl ete. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước và nước, sau đó làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}carbammat, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: định lượng. LCMS m/z 326,1 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J=6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (br t, $J=6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).

Bước 2. Điều chế *N*-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}metansulfonamit.

Axit trifloaxetic (10ml) được thêm vào dung dịch ở 0°C chứa *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}carbammat (thu được từ bước trên, khoảng 19,7mmol) trong diclometan (100ml). Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C và điều chỉnh độ pH đến 10,5 bằng dung dịch natri hydroxit 4N trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 0% đến 5% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn

màu trắng nhạt. Hiệu suất: 2,5g, 7,7mmol, 39% qua hai bước. LCMS m/z 326,1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J=6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (br t, $J=6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).

Ví dụ điều chế 6

Điều chế *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclohexanamin được sử dụng thay cho *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanamin, và quá trình tinh chế bằng cách sắc ký sử dụng gradien 0% đến 1% metanol trong diclometan. (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclohexanamin được điều chế theo quy trình được mô tả để điều chế (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanamin trong Ví dụ 7, chỉ khác là sử dụng 4-bromo-3-flophenol thay cho 4-bromophenol. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33-1,53 (m, 4H), 1,35-1,38 (m, 6H), 1,78-1,89 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,12 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,44 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,67 (br dd, $J=8,9, 2,8$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=10,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8,5, 8,5$ Hz, 1H). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất nêu ở đề mục này được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X.

Ví dụ điều chế 7

Điều chế *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit

Bước 1. Điều chế *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanol.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 1 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-2-(4-bromo-3-flophenoxy)xyclopentanol trong Ví dụ điều chế 3, chỉ khác là 6-bromopyridin-3-ol được sử dụng thay cho 4-bromo-3-flophenol, và 7-oxabixyclo[4.1.0]heptan thay cho 6-oxabixyclo[3.1.0]hexan. Sản phẩm thô (điều chế theo bốn mẻ) được tái kết tinh bằng heptan để thu được *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanol dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 11,09g, 40,75mmol, 46%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,46 (m, 4H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,41 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 7,17 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

Bước 2. Điều chế *cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanamin.

Cis-5-[(2-azidoxyclohexyl)oxy]-2-bromopyridin, được điều chế từ *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanol bằng quy trình chung được mô tả trong Ví dụ 5 để chuyển hóa *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanol thành *cis*-2-azidoxyclopentyl 4-bromophenyl ete) (13,5g, 45,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (292ml) và nước (23ml), và dung dịch này được xử lý bằng triphenylphosphin (23,8g, 90,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó phân bố giữa etyl axetat (500ml) và nước (200ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200ml) và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (200ml). Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước (4 x 150ml), và các lớp nước kết hợp được rửa bằng etyl axetat (150ml). Lớp nước được làm lạnh trong bể nước đá và xử lý từ từ bằng dung dịch natri hydroxit 2N trong nước, cho đến khi hỗn hợp này có màu trắng đục; hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (150ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. *Cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanamin được điều chế dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 8,00g, 29,5mmol, 65%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,19 (dd, *J*=8,7, 3,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=3,2 Hz, 1H).

Bước 3. Điều chế *cis*-*N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}-propan-2-sulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 3 được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit trong Ví dụ 5, chỉ khác là *cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexanamin được sử dụng thay cho *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanamin, và 4-(dimethylamino)pyridin không được sử dụng. Phương pháp sắc ký thẩm gel trong trường hợp này được thực hiện với dung môi rửa giải 2% metanol trong diclometan, để thu được *cis*-*N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit dưới dạng bột màu be. Hiệu suất: 7,96g, 21,1mmol, 72%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (đỉnh sáu, *J*=6,8

Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,19 (dd, $J=8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=3,2$ Hz, 1H).

Bước 4. Tách *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit.

Quá trình tách chất đồng phân đối ảnh chứa *cis-N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit (7,96g, 21,1mmol) được thực hiện bằng cách sắc ký không đối xứng. Cột: Chiralpak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 μ m; Pha động: 70:30 cacbon dioxit: metanol; tốc độ dòng: 65 g/phút. Hợp chất rửa giải thứ nhất là chất đồng phân đối ảnh [*N*-{(1*R*,2*S*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit] và đỉnh rửa giải thứ hai tạo ra sản phẩm cần thiết *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit khi loại bỏ dung môi trong chân không. Hiệu suất: 3,13g, 8,30mmol, 39%. Hóa lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân đối ảnh này được gán bằng phương pháp tương tự với Ví dụ 5.

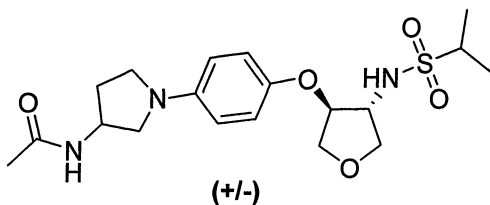
Ví dụ điều chế 8

Điều chế *cis-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis-N*-{4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit trong Ví dụ điều chế 1, chỉ khác là *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat được sử dụng thay cho *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat, và quá trình tinh chế bằng cách sắc ký được thực hiện với gradien 15% đến 35% axeton trong heptan. Hiệu suất: 238mg, 0,65mmol, 31%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,11 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J=9,1, 8,4$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J=10,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,07-4,13 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,12 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 1

Điều chế *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}axetamit



Bước 1. Điều chế *trans-N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamit.

3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan (1,90g, 22,1mmol), propan-2-sulfonamit (được điều chế theo phương pháp nêu trong tài liệu: D.C. Johnson, II and T.S. Widlanski, Tetrahedron Letters 2004, 45, 8483-8487) (3,13g, 25,4mmol), kali cacbonat (584mg, 4,23mmol) và benzyltriethylamoni clorua (963mg, 4,23mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (10ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 120 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 40% đến 80% etyl axetat trong heptan), để thu được *trans-N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamit dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 3,76g, 18,0mmol, 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,7 Hz, 3H) 2,91 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 3,22 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,44, 16,69, 54,18, 62,06, 71,47, 73,50, 77,64.

Bước 2. Điều chế *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat.

Triethylamin (1,99ml, 14,3mmol) được thêm vào dung dịch lạnh (0°C) chứa *trans-N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamit (1,99g, 9,52mmol) trong diclometan (20ml). Metansulfonyl clorua (0,885ml, 11,4mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 50 phút. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10ml) được thêm vào, và lớp nước được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 10% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat. Hiệu suất: 2,27g, 7,90mmol, 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J*=9,5, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J*=11,3, 2,2 Hz, 1H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,21 (dd, *J*=11,3, 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,48, 16,54, 38,28, 54,28, 59,49, 71,83, 71,87, 83,97.

Bước 3. Điều chế *trans-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit.

Trong lọ vi sóng, dung dịch chứa *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat (546mg, 1,90mmol) trong axetonitril (8ml) được

kết hợp với 4-bromophenol (97%, 407mg, 2,28mmol) và xesi cacbonat (929mg, 2,85mmol). Hỗn hợp phản ứng được vi sóng trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 160°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 20% đến 50% etyl axetat trong heptan), để thu được *trans*-*N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit. Hiệu suất: 626mg, 1,72mmol, 91%. LCMS *m/z* 361,9 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,19 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,82 (br d, *J*=8,0, 1H), 3,91 (dd, *J*=10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,24 (dd, *J*=10,5, 4,7 Hz, 1H), 4,85 (br d, *J*=4,7 Hz, 1H), 4,95 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,45, 16,71, 54,14, 58,70, 71,45, 71,81, 82,07, 113,97, 117,20, 132,52, 155,75.

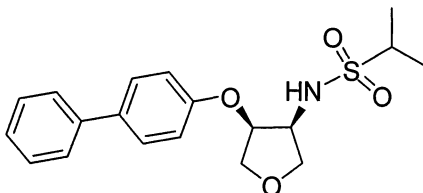
Bước 4. Điều chế *N*-{1-[4-*trans*-(4-[(isopropylsulfonyl)amino]-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}axetamit.

2-metylbutan-2-ol (2,0ml) được thêm 2'-(dixyclohexylphosphino)-*N,N*-dimetylbiphenyl-2-amin (3,2mg, 0,008mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (2,7mg, 0,003mmol). Hỗn hợp phản ứng màu tím được loại khí trong 20 phút và *trans*-*N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit (95mg, 0,26mmol) và *N*-pyrrolidin-3-ylaxetamit (67mg, 0,52mmol) được thêm vào. Tiếp đó, kali hydroxit (32mg, 0,57mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng màu nâu được gia nhiệt tới hồi lưu dưới nitơ và chuyển sang màu vàng. Phản ứng được theo dõi bằng GC-MS và khi phản ứng kết thúc, dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (5ml) được thêm vào. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các phần hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 50% đến 70% etyl axetat trong heptan), để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang *N*-{1-[4-*trans*-(4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}axetamit dưới dạng gôm. Hiệu suất: 97,5mg, 0,236mmol, 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,74 (dd,

$J=9,0$, $1,8$ Hz, $1H$), $3,85$ (dd, $J=10,3$, $1,7$ Hz, $1H$), $4,00-4,13$ (m, $3H$), $4,53$ (m, $1H$), $4,69$ (br s, $1H$), $5,67$ (d, $J=8,0$ Hz, $1H$), $6,46$ (d, $J=8,8$ Hz, $2H$), $6,46$ ($1H$, bị che bởi tín hiệu của nhóm thơm), $6,84$ (d, $J=9,0$ Hz, $2H$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ $16,37$, $16,46$, $22,98$, $31,44$, $46,32$, $49,31$, $53,61$, $53,88$, $58,67$, $71,45$, $71,87$, $82,80$, $112,72$, $117,00$, $143,13$, $147,98$, $170,23$.

Ví dụ 2

N-[(3*S*,4*S*)-4-(biphenyl-4-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit



Bước 1. Điều chế *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol.

3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan ($100g$, $1,16mol$), 4-bromophenol ($241,1g$, $1,39mol$), xesi cacbonat ($492g$, $1,51mol$) và benzytriethylamoni clorua ($52,9g$, $0,23mol$) được tạo huyền phù trong dioxan (1 L) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat, sau đó rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước. Lọc nước được chiết bằng etyl axetat, và các phần hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không, để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này hóa rắn khi để yên. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo. Hiệu suất: $354g$, $>100\%$, định lượng. Chất thu được từ thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn được thực hiện theo cách tương tự được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thẩm gel để xác định tính chất (Gradien: 10% đến 35% etyl axetat trong heptan) để thu được *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol dưới dạng chất rắn. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ $2,09$ (br d, $J=4,5$ Hz, $1H$), $3,83$ (m, $1H$), $3,91$ (dd, $J=10,3$, $2,1$ Hz, $1H$), $4,05$ (dd, $J=10,1$, $4,0$ Hz, $1H$), $4,26$ (dd, $J=10,4$, $4,9$ Hz, $1H$), $4,41$ (br s, $1H$), $4,67$ (m, $1H$), $6,81$ (d, $J=9,0$ Hz, $2H$), $7,40$ (d, $J=9,1$ Hz, $2H$).

Bước 2. Điều chế *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat.

Triethylamin ($181,9ml$, $1,31mol$) được thêm vào dung dịch chứa *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol thu được từ bước trên đây ($354g$, $300,6g$, $1,16mol$) trong metylen clorua (2 L), và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới $0^\circ C$ trong bể nước đá. Metansulfonyl clorua ($101,3ml$, $1,31mol$) được thêm nhỏ giọt vào,

trong khi giữ nhiệt độ phản ứng thấp hơn 5°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Nước (1,5 L) được thêm vào, và lớp nước được chiết bằng metylen clorua. Chất hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Hiệu suất: 399,6g, 1,18mol, định lượng. Chất thu được từ thử nghiệm trên quy mô nhỏ hơn được thực hiện theo cách tương tự được nghiền với etanol để xác định tính chất. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 4,00 (br dd, *J*=10,4, 1,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,16 (dd, *J*=11,1, 3,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J*=10,5, 4,6 Hz, 1H), 4,98 (br d, *J*=4,6 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,85 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Bước 3. Điều chế *cis*-3-azido-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran.

Dung dịch chứa *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat (133,2g, 0,395mol) trong dimetylformamit (3 L) được thêm natri azit (192,6g, 2,96mol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và nước (12 L) được thêm vào. Phản ứng này được thực hiện tổng cộng ba lần trên cùng một quy mô, và các mẻ kết hợp được chiết bằng *tert*-butyl methyl ete. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu đỏ, có lẫn 18% dimetylformamit. Hiệu suất đã hiệu chỉnh: 286,7g, 1,01mol, 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,93-3,97 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,09 (dd, *J*=8,7, 5,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J*=10,0, 5,6 Hz, 1H), 4,90 (ddd, *J*=5,4, 5,4, 4,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Bước 4. Điều chế *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin.

Dung dịch chứa *cis*-3-azido-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran (286,7g, 1,01mol) trong tetrahydrofuran (1,25 L) được làm lạnh tới 0 °C và xử lý bằng triphenylphosphin (278g, 1,06mol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Nước (53ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được trộn với dietyl ete. Chất nổi bề mặt được lắng gạn và cô trong chân không, để thu được phần cặn, cặn này được lọc qua lớp silicagel ngấn (Gradien: 0% đến 5% metanol trong metylen clorua) để thu được *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin (155g) và 366g sản phẩm không tinh khiết. Quá trình chiết bằng axit /bazơ được thực hiện trên chất không tinh khiết, để thu được

sản phẩm bổ sung (48,5g). Tổng hiệu suất: 203,5g, 0,788mol, 68% qua bốn bước. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).

Bước 5. Điều chế (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin.

Hỗn hợp gồm *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin (191g, 0,74mol) và axit (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic (154,2g, 0,66mol) được hòa tan trong 2-propanol (2,4 L) và nước (100ml) ở nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch trong được để nguội tới nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và tinh thể tạo ra được tách, rửa và làm khô để thu được muối với axit (+)-camphorsulfonic của (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin (139,2g, 0,284mol) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 85%. Tái kết tinh bằng 2-propanol (1,2 L) và nước (70ml) thu được muối với axit (+)-camphorsulfonic của (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 99%. Hiệu suất: 113,2g, 0,23mol, 31%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,74 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23 (d, nửa đỉnh tư AB $J=10$ Hz, 1H), 1,29 (d, nửa đỉnh tư AB, $J=10$ Hz, 1H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, khoảng 2H), 2,35 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 2,66-2,73 (m, khoảng 1H), 2,85 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,23 (br s, 3H). Lượng bổ sung của muối (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin của axit (+)-camphorsulfonic (13,6g, 27,7mmol) từ một thử nghiệm khác được thêm vào và mẻ kết hợp (126,8g, 0,258mol) được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 2N trong nước và chiết ba lần bằng metylen clorua. Lốp hữu cơ được kết hợp và cô trong chân không, để thu được (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin dưới dạng chất rắn màu trắng với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 99%. Hiệu suất: 65,6g, 0,254mmol, 98% để trung hòa.

Nước cái kết hợp thu được ở trên được làm giàu (3*R*,4*R*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin, rửa bằng dung dịch natri hydroxit 2N và chiết bằng metylen clorua. Các lốp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để thu được phần cặn (156,3g, 0,606ml sản phẩm và chất đồng phân đối ảnh của nó). Chất này được kết hợp với axit (1*R*)-(-)-10-camphorsulfonic (126,2g, 0,54mol) và hòa tan trong 2-propanol (1,65 L) và nước (100ml) ở nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch trong được để nguội tới nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và tinh thể tạo ra được tách, rửa và làm khô. Quá trình này tạo ra muối với axit (-)-camphorsulfonic của

(3*R*,4*R*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin (152,6g, 0,311mol), với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 90%. Tái kết tinh như nêu trên để thu được muối với axit (-)-camphorsulfonic của (3*R*,4*R*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin dưới dạng chất rắn màu trắng, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 99%. Hiệu suất: 132,0g, 0,27mol, 36%.

Nước cái được cô trong chân không, rửa bằng dung dịch natri hydroxit 2N và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp gồm (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin và chất đồng phân đối ảnh của nó (67,7g, 0,26mol). Cùng với axit (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic (54,6g, 0,24mol), chất này được hòa tan trong 2-propanol (425ml) và nước (17,5ml) ở nhiệt độ hồi lưu. Dung dịch trong được để đạt tới nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và tinh thể tạo ra được tách, rửa và làm khô. Quá trình này tạo ra lượng bổ sung của muối (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin của axit (+)-camphorsulfonic (48,0g, 97,9mmol), với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 89-93%. Tái kết tinh để thu được muối với (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)-tetrahydrofuran-3-amin của axit (+)-camphorsulfonic (40,0g, 81,6mmol, 11% nữa) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 99%.

Bước 6. Điều chế *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit.

Dung dịch chứa (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amin (65,6g, 0,254mol) trong metylen clorua (500ml) được thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, 53ml, 0,35mol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và propan-2-sulfonyl clorua (31,2ml, 0,28mol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng phổ proton NMR: lượng propan-2-sulfonyl clorua bổ sung (2,8ml, 25mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ nữa. Phản ứng lại được theo dõi bằng NMR và propan-2-sulfonyl clorua bổ sung (2,8ml, 25mmol) được thêm vào. Sau 2,5 giờ, phản ứng kết thúc theo phân tích NMR. Nước (500ml) được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng metylen clorua, và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metylen clorua và rửa bằng dung dịch axit clohydric trong nước (1N, 2 x

300ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit dưới dạng dầu màu da cam/nâu. Hiệu suất: 92,5g, 0,254mol, 100%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J*=7 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=7 Hz, 3H), 3,15 (đỉnh sáu, *J*=7 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*=8,5, 8,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J*=10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,10-4,28 (m, 3H), 4,72-4,81 (m, 2H), 6,77 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,1 Hz, 2H). Cấu hình tuyệt đối của chất này được xác định bằng cách phân tích tinh thể học tia X đối với tinh thể *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit từ dung dịch heptan/etyl axetat. Kết quả được mô tả dưới đây.

Tập hợp dữ liệu 0,90Å (sin θ/λ tối đa =0,56) được thu thập trên nhiễu xạ kế Bruker APEX. Chỉ số R cuối là 3,61%.

Bảng 1. dữ liệu tinh thể và tinh lọc cấu trúc

Công thức theo thực nghiệm	C ₁₃ H ₁₈ NO ₄ SBr	
Trọng lượng phân tử	364,25	
Nhiệt độ	298(2) K	
Bước sóng	1,54178 Å	
Hệ tinh thể	Đơn tà	
Nhóm không gian	P2(1)	
Kích thước ô đơn vị	a = 5,9363(2) Å	α = 90°.
	b = 10,5879(3) Å	β =
	103,2060(10)°.	
	c = 12,8451(3) Å	γ = 90°.
Thể tích	786,00(4) Å ³	
Z	2	
Mật độ (theo lý thuyết)	1,539 Mg/m ³	
Hệ số hấp thụ	4,921 mm ⁻¹	
F(000)	372	
Kích thước tinh thể	0,10 x 0,30 x 0,46 mm ³	
Khoảng teta của tập hợp dữ liệu	3,53 đến 58,95°.	
Số dữ liệu phản xạ thu được	3091	
Số lần phản xạ độc lập	1793 [R(int) = 0,0354]	
Mức độ đầy đủ tới teta = 58,95°	94,4 %	

Phương pháp hiệu chỉnh hấp thụ	Hiệu chỉnh hấp thụ thực nghiệm
Phương pháp tinh lọc dữ liệu	Bình phương bé nhất ma trận đầy đủ trên F^2
Số dữ liệu / hạn chế / số thông số	1793 / 1 / 182
Độ phù hợp trên F^2	1,059
Chỉ số R cuối [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0361$, $wR2 = 0,0989$
Chỉ số R (tất cả các dữ liệu)	$R1 = 0,0363$, $wR2 = 0,0991$
Thông số cấu trúc tuyệt đối	0,07(3)
Hệ số tắt	0,0186(12)
Lỗ hổng và đỉnh nhiễu xạ lớn nhất	0,334 và -0,419 e.Å ⁻³

Bảng 2. Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và thông số chuyển vị đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ được định nghĩa là bằng một phần ba vết tensor trục giao U_{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	16729(5)	-2517(4)	8631(3)	64(1)
C(2)	15699(8)	-1365(5)	8185(4)	53(1)
C(3)	13507(7)	-1173(4)	8572(3)	40(1)
C(4)	13927(7)	-2000(5)	9573(4)	44(1)
C(5)	15252(8)	-3101(5)	9223(4)	51(1)
O(6)	11551(5)	-1714(3)	7853(2)	43(1)
C(7)	10585(7)	-1088(4)	6917(3)	39(1)
C(8)	8713(8)	-1672(5)	6277(3)	44(1)
C(9)	7541(9)	-1109(5)	5335(4)	53(1)
C(10)	8294(10)	50(5)	5049(4)	53(1)
C(11)	10210(9)	625(5)	5669(4)	59(1)
C(12)	11377(9)	69(5)	6625(4)	52(1)
N(13)	11853(6)	-2321(4)	9909(3)	49(1)
S(14)	11933(2)	-2739(1)	11126(1)	44(1)
O(15)	14164(7)	-3235(4)	11567(3)	68(1)
O(16)	9939(7)	-3478(4)	11111(3)	71(1)

C(17)	11817(10)	-1310(5)	11862(4)	60(1)
C(18)	11798(15)	-1658(9)	13017(5)	91(2)
C(19)	9823(14)	-497(8)	11370(6)	94(2)
Br(20)	6647(1)	861(1)	3780(1)	84(1)

Bảng 3. Chiều dài liên kết [Å] và góc liên kết [°].

O(1)-C(2)	1,425(7)	N(13)-C(4)-C(3)	113,7(4)
O(1)-C(5)	1,426(6)	N(13)-C(4)-C(5)	116,2(4)
C(2)-C(3)	1,509(6)	C(3)-C(4)-C(5)	100,7(4)
C(3)-O(6)	1,428(5)	O(1)-C(5)-C(4)	104,2(4)
C(3)-C(4)	1,528(6)	C(7)-O(6)-C(3)	119,1(3)
C(4)-N(13)	1,436(6)	C(8)-C(7)-O(6)	115,1(4)
C(4)-C(5)	1,530(7)	C(8)-C(7)-C(12)	120,8(4)
O(6)-C(7)	1,378(5)	O(6)-C(7)-C(12)	124,0(4)
C(7)-C(8)	1,370(6)	C(7)-C(8)-C(9)	120,4(5)
C(7)-C(12)	1,394(7)	C(10)-C(9)-C(8)	119,0(5)
C(8)-C(9)	1,386(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121,0(5)
C(9)-C(10)	1,383(8)	C(11)-C(10)-Br(20)	119,4(4)
C(10)-C(11)	1,373(7)	C(9)-C(10)-Br(20)	119,6(4)
C(10)-Br(20)	1,904(5)	C(10)-C(11)-C(12)	120,1(5)
C(11)-C(12)	1,396(7)	C(11)-C(12)-C(7)	118,5(5)
N(13)-S(14)	1,615(3)	C(4)-N(13)-S(14)	121,2(3)
S(14)-O(16)	1,415(4)	O(16)-S(14)-O(15)	120,2(3)
S(14)-O(15)	1,417(4)	O(16)-S(14)-N(13)	107,4(2)
S(14)-C(17)	1,794(6)	O(15)-S(14)-N(13)	107,8(2)
C(17)-C(19)	1,483(9)	O(16)-S(14)-C(17)	110,0(3)
C(17)-C(18)	1,532(8)	O(15)-S(14)-C(17)	104,3(3)
C(2)-O(1)-C(5)	109,0(3)	N(13)-S(14)-C(17)	106,4(2)
O(1)-C(2)-C(3)	107,8(4)	C(19)-C(17)-C(18)	111,7(6)
O(6)-C(3)-C(2)	111,6(4)	C(19)-C(17)-S(14)	112,8(4)
O(6)-C(3)-C(4)	105,5(3)	C(18)-C(17)-S(14)	108,5(5)
C(2)-C(3)-C(4)	102,3(4)		

Phương pháp biến đổi đối xứng được sử dụng để tạo ra các nguyên tử tương đương

Bảng 4. Thông số chuyển vị không đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Số mũ của hệ số chuyển vị

không đẳng hướng có dạng: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	46(2)	70(2)	84(3)	20(2)	30(2)	10(2)
C(2)	46(3)	54(3)	59(3)	4(3)	15(2)	-8(2)
C(3)	37(2)	44(2)	37(2)	-1(2)	4(2)	-3(2)
C(4)	33(2)	59(3)	37(2)	6(2)	2(2)	-9(2)
C(5)	40(2)	51(3)	62(3)	13(3)	13(2)	3(2)
O(6)	43(2)	43(2)	37(2)	4(1)	1(1)	-10(1)
C(7)	39(2)	44(2)	35(2)	1(2)	8(2)	0(2)
C(8)	45(2)	44(2)	42(2)	-1(2)	8(2)	-7(2)
C(9)	48(2)	66(3)	38(2)	3(2)	-3(2)	-4(2)
C(10)	67(3)	57(3)	34(2)	8(2)	7(2)	2(3)
C(11)	72(3)	56(4)	46(2)	7(3)	9(3)	-8(3)
C(12)	58(3)	54(3)	44(2)	1(2)	9(2)	-6(2)
N(13)	37(2)	81(3)	27(2)	8(2)	5(2)	-7(2)
S(14)	48(1)	46(1)	38(1)	9(1)	8(1)	0(1)
O(15)	57(2)	88(3)	53(2)	19(2)	-1(2)	23(2)
O(16)	69(2)	92(3)	52(2)	10(2)	15(2)	-34(2)
C(17)	72(3)	68(4)	40(2)	-2(3)	12(3)	-2(3)
C(18)	116(5)	108(6)	48(3)	-7(4)	17(3)	-9(5)
C(19)	106(6)	93(5)	76(4)	-10(4)	7(4)	36(4)
Br(20)	100(1)	84(1)	56(1)	25(1)	-10(1)	3(1)

Bảng 5. Tọa độ của hydro ($\times 10^4$) và thông số chuyển vị đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	15347	-1408	7411	80
H(2B)	16753	-666	8412	80
H(3A)	13257	-285	8730	80
H(4A)	14969	-1550	10157	80
H(5A)	16148	-3550	9838	80

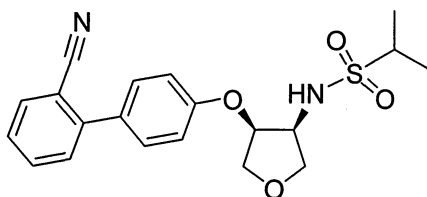
H(5B)	14199	-3690	8779	80
H(8A)	8225	-2452	6477	80
H(9A)	6268	-1504	4900	80
H(11A)	10730	1387	5450	80
H(12A)	12656	462	7058	80
H(13A)	10543	-2290	9454	80
H(17A)	13237	-832	11873	80
H(18A)	11746	-902	13423	80
H(18B)	13173	-2126	13328	80
H(18C)	10462	-2166	13025	80
H(19A)	9846	254	11792	80
H(19B)	8408	-949	11342	80
H(19C)	9924	-270	10659	80

Bước 7. Điều chế *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(biphenyl-4-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit.

Lọ vi sóng được bổ sung *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit (124mg, 0,340mmol), axit phenylboronic (63,5mg, 0,521mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (XPhos, 16,2mg, 0,034mmol), paladi(II) axetat (5,2mg, 0,023mmol) và kali florua (99,6mg, 1,71mmol). Lọ này được đậy nắp, và thổi nitơ/chân không ba lần. Hỗn hợp metanol/toluen tỷ lệ 1:1 đã loại khí (1,5ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước. Lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thẩm gel (Gradien: 10% to 25% etyl axetat trong heptan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 90mg, 0,25mmol, 73%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,17 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=8,6, 8,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,16-4,30 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 5,09 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=7,6, 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,48, 16,55, 54,27, 55,35, 70,29, 71,96, 75,87, 115,85, 126,65, 126,88, 128,34, 128,68, 135,11, 140,25, 155,93.

Ví dụ 3

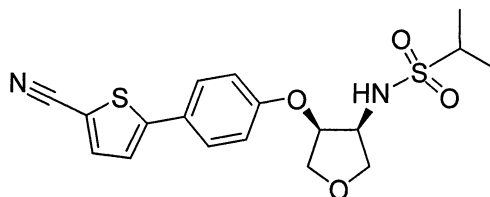
N-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung điều chế Ví dụ 2, chỉ khác là axit (2-xyanophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic, để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 675,3mg, 1,75mmol, 85%. LCMS m/z 387,0 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,19 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J=8,8$, 8,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J=10,6$, 1,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, $J=7,9$, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J=10,6$, 4,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,53 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,43 (ddd, $J=7,7$, 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,48 (br d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,63 (ddd, $J=7,7$, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (br dd, $J=7,8$, 1,1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16,19, 16,24, 53,89, 55,03, 69,86, 71,62, 75,48, 110,47, 115,39, 118,53, 127,00, 129,53, 129,86, 131,26, 132,58, 133,35, 144,32, 156,76.

Ví dụ 4

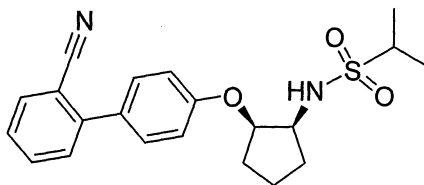
N-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-xiano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung điều chế Ví dụ 2, chỉ khác là axit (5-xiano-2-thienyl)boronic được sử dụng thay cho axit phenylboronic để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn. Hiệu suất: 365mg, 0,93mmol, 58%. LCMS m/z 393,5 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,21 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J=8,8$, 8,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=10,7$, 1,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, $J=7,8$, 7,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, $J=10,7$, 4,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,31 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=3,9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16,35, 54,07, 55,26, 69,84, 71,73, 75,84, 107,00, 114,23, 116,02, 122,36, 125,87, 127,67, 138,35, 151,01, 157,40,

Ví dụ 5

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit



Bước 1. Điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanol.

6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (2,04ml, 23,5mmol), 4-bromophenol (4,49g, 26,0mmol), xesi cacbonat (99%, 8,93g, 27,1mmol) và benzyltrietylamonit clorua (99%, 1,09g, 4,74mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (65ml) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Lượng bổ sung của 6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (0,50ml, 5,8mmol) được thêm vào, và tiếp tục gia nhiệt trong 66 giờ. 6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (0,50ml, 5,8mmol) lại được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, cô trong chân không và phân bố giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng canxi sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (Gradien: 0% đến 20% etyl axetat trong heptan) để thu được sản phẩm dưới dạng dầu. Hiệu suất: 3,21g, 12,5mmol, 48%. GCMS *m/z* 256, 258 (M^+). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,64 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 6,80 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Bước 2. Điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl metansulfonat.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 2 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat trong Ví dụ 2, chỉ khác là *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanol được sử dụng thay cho *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol, và hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu. Hiệu suất: 3,86g, 11,5mmol, 98%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79-2,00 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,82 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J=9,1$ Hz, 2H).

Bước 3. Điều chế *cis*-2-azidoxyclopentyl 4-bromophenyl ete.

Dung dịch chứa *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl metansulfonat (3,52g, 10,5mmol) trong dimetylformamit (22ml) được thêm natri azit (897mg, 13,7mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch lithi clorua 1N trong nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng canxi sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 2,59g, 9,18mmol, 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,73 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 6,83 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Bước 4. Điều chế *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanamin.

Dung dịch chứa *cis*-2-azidoxyclopentyl 4-bromophenyl ete thu được từ bước trên đây (2,59g, 9,18mmol) trong tetrahydrofuran (63ml) và nước (5,0ml) được xử lý bằng triphenylphosphin có nền polyme (3mmol/g, 7,15g, 21,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ, sau đó lọc qua Celite®. Tấm lọc được rửa bằng tetrahydrofuran, sau đó rửa bằng hỗn hợp gồm metylen clorua và metanol, và nước lọc kết hợp được cô trong chân không, và đun đồng sôi với etanol. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong etyl axetat) để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Hiệu suất: 1,43g, 5,58mmol, 61%. MS (APCI) *m/z* 257,9 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (br s, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 3,35 (ddd, *J*=8,6, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,80 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Bước 5. Điều chế *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit.

Huyền phù đặc chứa *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanamin (1,43g, 5,58mmol) trong metylen clorua (38,5ml) được thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,40ml, 9,36mmol), tiếp đó thêm 4-(dimethylamino)pyridin (915mg, 7,49mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và propan-2-sulfonyl clorua (0,937ml, 8,38mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được then để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô bằng canxi sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh

chế bằng phương pháp sắc ký thẩm gel (Gradien: 0% đến 15% etyl axetat trong heptan) để thu được sản phẩm dưới dạng gồm không màu. Hiệu suất: 1,586g, 4,38mmol, 78%.

Bước 6. Tách *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit.

Quá trình tách chất đồng phân đối ảnh là *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit (1,586g, 4,38mmol) được thực hiện bằng cách sắc ký không đối xứng. Cột: Chiralpak® AD-H, 2,1 x 25cm, 5μm; pha động: 75:25 cacbon dioxit: metanol; tốc độ dòng: 65 g/phút. Hợp chất rửa giải thứ nhất là chất đồng phân đối ảnh *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit (767mg, 2,12mmol, 48%) và đỉnh rửa giải thứ hai tạo ra sản phẩm cần thiết *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit khi loại bỏ dung môi trong chân không. Hiệu suất: 758mg, 2,09mmol, 48%. Hóa lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân đối ảnh này được gán bằng phương pháp tương tự với chất đồng đẳng cao hơn của chúng (xem Ví dụ 7). Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong bước tiếp theo có hiệu lực cao hơn đáng kể so với chất đồng phân đối ảnh của nó (được điều chế theo cách tương tự từ *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit. Trên cơ sở này, cấu hình (1*S*,2*R*) được gán cho hợp chất *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit. MS (APCI) *m/z* 364,2 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,63 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,1 Hz, 2H). Dữ liệu của hợp chất *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit: MS (APCI) *m/z* 362,2, 364,2 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,78-1,97 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,64 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

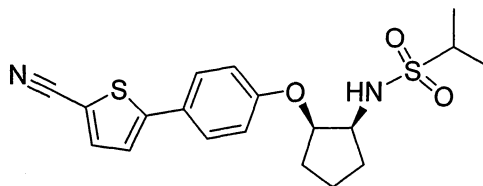
Bước 7. Điều chế hợp chất *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 7 được điều chế theo quy trình chung điều chế Ví dụ 2, chỉ khác là *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)-xyclopentyl]propan-2-sulfonamit được sử dụng thay cho *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-

yl]propan-2-sulfonamit, và axit (2-xyanophenyl)boronic được thêm vào thay cho axit phenylboronic. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký thấm gel trong trường hợp này (Dung môi rửa giải: 25% etyl axetat trong heptan), để thu được sản phẩm dưới dạng bột dính màu trắng. Nghiền với hexan để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng. Hiệu suất: 53mg, 0,14mmol, 82%. MS (APCI) m/z 382,9 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 7,01 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,6, 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,64 (ddd, $J=7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H).

Ví dụ 6

N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-xyano-2-thienyl)phenoxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit

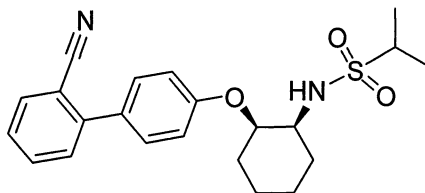


Lọc vi sóng được bổ sung *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]-propan-2-sulfonamit (150,0mg, 0,414mmol), axit (5-xyano-2-thienyl)boronic (95,0mg, 0,621mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (20,2mg, 0,0410mmol), paladi(II) axetat (7,4mg, 0,033mmol) và kali florua (120mg, 2,07mmol). Dimetoxietan (1,5ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được thổi nito/chân không ba lần. Hỗn hợp phản ứng được vi sóng ở 120°C trong 2 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng canxi sulfat, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (Dung môi rửa giải: 40% etyl axetat trong heptan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng, sau đó dầu này hóa rắn. Hiệu suất: 104mg, 0,266mmol, 64%. LCMS m/z 391,0 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,64 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,69 (m, 1H),

6,95 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J=3,9$ Hz, 1H).

Ví dụ 7

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit



Bước 1. Điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol.

Natri kim loại (2,58g, 112mmol) được kết hợp với etanol tuyệt đối (200ml) và để phản ứng hoàn toàn. 4-bromophenol (19,4g, 112mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút, ở thời điểm này 7-oxabixyclo[4.1.0]heptan (10,0g, 102mmol) được thêm vào, và dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 giờ. Sau khi loại dung môi trong chân không, phần cặn được phân bố giữa nước (300ml) và etyl axetat (100ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn màu nâu vàng nhạt tạo ra được tái kết tinh bằng heptan (khoảng 200ml) để thu được *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol chất rắn mịn màu trắng. Hiệu suất: 12,5g, 46,1mmol, 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,75-1,79 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,52 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,96 (ddd, $J=10,3, 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Bước 2. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl axetat.

trans-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol (5,305g, 19,56mmol) được hòa tan trong etyl axetat (196ml) và xử lý bằng vinyl axetat (3,37g, 39,1mmol), sau đó xử lý bằng enzyme lipaza của *Candida antarctica* (Novozyme 435, Sigma L4777, lipaza được cố định trên nhựa acrylic, 5,3g). Lọ phản ứng được đậy nắp và khuấy trong 18 giờ, sau đó lọc qua Celite® và rửa bằng etyl axetat (500ml). Cô nước lọc trong chân không để thu được dầu màu vàng nhạt, dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 0% đến 10% etyl axetat trong heptan) để thu được (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl axetat, sản phẩm ít phân cực hơn, dưới dạng dầu không

màu. Hiệu suất: 2,047g, 6,54mmol, 33%. Dữ liệu của hợp chất (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl axetat: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32-1,59 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 4,17 (ddd, $J=9,6, 8,1, 4,4$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=9,1$ Hz, 2H). Rượu đồng phân đối ảnh (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol, sản phẩm phân cực cao hơn, được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (3,57g). Dữ liệu của hợp chất (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,50 (br s, 1H), 3,72 (ddd, $J=10,6, 8,5, 4,6$ Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=9,0$ Hz, 2H). Cấu hình tuyệt đối của các hợp chất này được gán trên cơ sở cấu trúc tinh thể tia X của chất đồng phân đối ảnh *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit (xem bước 7 dưới đây).

Bước 3. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol.

Dung dịch chứa (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl axetat (2,047g, 6,54mmol) trong metanol (12,2ml) và nước (0,32ml) được làm lạnh tới 0°C và xử lý bằng lithi hydroxit hydrat (95%, 1,73g, 39,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó để ấm và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Metanol được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn trong nước được phân bố giữa etyl axetat (200ml) và nước (100ml). Sau khi chiết lớp nước bằng etyl axetat (100ml), các phần hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (100ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,76g, 6,49mmol, 99%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 3,72 (ddd, $J=10,5, 8,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Bước 4. Điều chế (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl metansulfonat.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 4 được điều chế theo quy trình chung điều chế *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl metansulfonat trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol được sử dụng thay cho *trans*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentanol. (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl metansulfonat

được điều chế dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất: 3,60g, 10,3mmol, định lượng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,51 (m, 3H), 1,64-1,84 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 4,22 (ddd, $J=10,2, 8,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,64 (ddd, $J=10,6, 8,4, 4,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J=9,1$ Hz, 2H).

Bước 5. Điều chế (1*R*,2*S*)-2-azidoxycyclohexyl 4-bromophenyl ete.

Dung dịch chứa (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl metansulfonat (3,55g, 10,2mmol) trong dimetylformamit (21,8ml) và nước (2,43ml) được thêm natri azit (95%, 2,09mg, 30,5mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (400ml) và chiết bằng etyl axetat (4 x 400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch lithi clorua trong nước (1*N*, 400ml), rửa bằng nước (400ml), và làm khô bằng magie sulfate. Lọc và loại bỏ dung môi trong chân không để thu được (1*R*,2*S*)-2-azidoxycyclohexyl 4-bromophenyl ete dưới dạng dầu màu da cam, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 2,85g, 9,62mmol, 94%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36-1,48 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,96-2,07 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J=8,9$ Hz, 2H).

Bước 6. Điều chế (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanamin.

Dung dịch chứa (1*R*,2*S*)-2-azidoxycyclohexyl 4-bromophenyl ete thu được từ bước trên đây (2,85g, 9,62mmol) trong tetrahydrofuran (59ml) và nước (4,6ml) được xử lý bằng triphenylphosphin có nền polyme (3mmol/g, 7,87g, 23,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ, sau đó lọc qua Celite®. Tầm lọc được rửa bằng tetrahydrofuran (250ml), sau đó bằng etyl axetat (400ml), và nước lọc kết hợp được cô trong chân không, và đun đồng sôi với ethanol. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (Gradien: 0% đến 10% metanol trong diclometan) để thu được (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanamin dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,82g, 6,74mmol, 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33-1,55 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (br s, 2H), 2,97 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,85 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Bước 7. Điều chế *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl] Propan-2-sulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục của Bước 7 được điều chế theo quy trình chung điều chế *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)xyclopentyl]propan-2-sulfonamit trong Ví dụ 5, chỉ khác là (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy) xyclohexanamin được sử dụng thay cho *cis*-2-(4-bromophenoxy)xyclopentan-amin, và quá trình tinh chế sản phẩm được thực hiện bằng cách sử dụng gradien 0% đến 1% metanol trong diclometan. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl] propan-2-sulfonamit được điều chế dưới dạng bột màu trắng. Hiệu suất: 1,67g, 4,44mmol, 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,37-1,48 (m, 4H), 1,77-1,88 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 3,12 (đỉnh sáu, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). Chất đồng phân đối ảnh *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tương tự với phương pháp được mô tả ở trên trong Bước 7, nhưng sử dụng (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol làm nguyên liệu đầu thay cho (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexanol. Hóa lập thể tuyệt đối của chất đồng phân đối ảnh *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl]-propan-2-sulfonamit được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X.

Bước 8. Điều chế *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclohexyl}-propan-2-sulfonamit.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung điều chế Ví dụ 2, chỉ khác là *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit được sử dụng thay cho *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit, và quá trình vi sóng được thực hiện ở 140°C trong 55 phút. Hỗn hợp sản phẩm thô được lọc qua Celite® và rửa bằng metanol. Loại bỏ dung môi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu, chất này được hòa tan trong etyl axetat (100ml) và rửa bằng nước (2 x 75ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (75ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (75ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Dầu không màu tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (Dung môi rửa giải: 1% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. Hiệu suất: 72mg, 0,18mmol, 34%. LCMS *m/z* 399 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,41-1,55 (m, 4H),

1,79-1,94 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,52 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,06 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,6, 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,64 (ddd, $J=7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H). Hoạt tính sinh học của hợp chất nêu ở đề mục này >150 lần so với hoạt tính sinh học của chất đồng phân đối ảnh của nó được điều chế theo cách tương tự từ chất đồng phân đối ảnh *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propan-2-sulfonamit.

Ví dụ 8-54

Phương pháp A: kết hợp aryl, ví dụ bằng cách điều chế *trans-N*-{4-[(2'-etoxybiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit

trans-N-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit

(91,1mg, 0,250mmol), axit (2-etoxyphenyl)boronic (49,8mg, 0,300mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (95%, 38,5mg, 0,050mmol), và natri cacbonat (63,6mg, 0,600mmol) được kết hợp trong dioxan (3,2ml) và nước (0,8ml) và được vi sóng trong 20 phút ở 150°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và phân bố giữa nước (10ml) và dietyl ete (10ml). Lớp nước được chiết bằng dietyl ete bổ sung (2 x 10ml), và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký thấm gel (Gradien: 15% đến 35% etyl axetat trong heptan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm. Hiệu suất các phân đoạn tinh khiết: 16,6mg, 0,041mmol, 16%. Xem bảng 1 về dữ liệu xác định tính chất.

Phương pháp B

Kết hợp axit thơm chứa brom và axit boronic trung gian bởi

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

Phản ứng kết hợp Suzuki được thực hiện bằng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trong tài liệu: K. Kawaguchi *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 5119-5128.

Phương pháp C

Kết hợp amin với hợp chất thơm chứa brom, trung gian bởi

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

Phản ứng amin hóa được thực hiện như được mô tả trong tài liệu: X. Huang *et al.*, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6653-6655.

Phương pháp D

Thủy phân este

Quá trình thủy phân alkyl este thành axit carboxylic tương ứng được thực hiện trong điều kiện chuẩn, ví dụ bằng dung dịch natri hydroxit trong nước.

Phương pháp E

Điều chế *acis-N*-{4-[(4-được thế)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-sulfonamit

Axit boronic (0,1mmol) được cân vào lọ và xử lý bằng dung dịch chứa *cis-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit (18,2mg, 0,05mmol) trong etanol đã loại khí (0,8ml). Tiếp đó, dung dịch chứa natri cacbonat (26,5mg, 0,25mmol) trong nước (0,1ml) được thêm vào, và lọ phản ứng được thổi chân không hai lần, sau đó nạp lại nitơ. Tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (2,9mg, 0,0025mmol) trong toluen đã loại khí (0,1ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 80°C trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit trong nước (1N, 1,5ml) và etyl axetat (2,3ml) và lọ phản ứng được lắc và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được cho đi qua cột chiết pha rắn chứa natri sulfat, và nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1ml) và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Cột: XBridge C₁₈, 5µm, 19 x 100 mm; dung môi A: 0,1% amoni hydroxit trong nước (theo thể tích); dung môi B: 0,1% amoni hydroxit trong axetonitril (theo thể tích) bằng cách sử dụng gradien thích hợp).

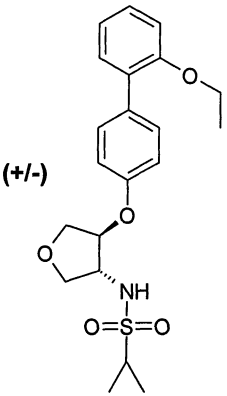
Phương pháp F

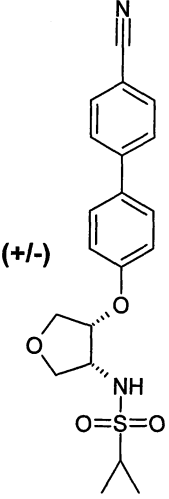
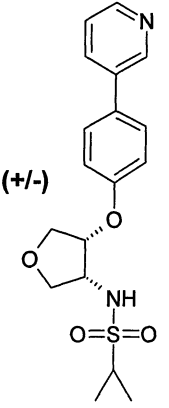
Điều chế *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(*N'*,*N'*-được thế hai lần-4-aminophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit

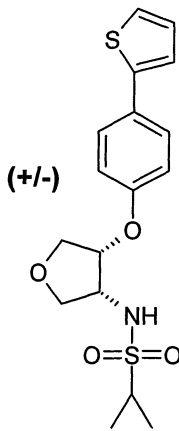
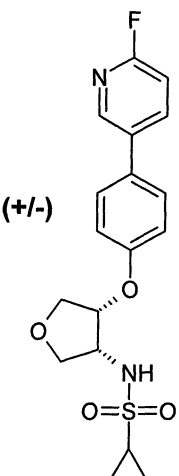
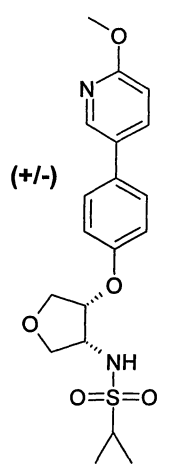
Amin (0,35mmol) được cân vào lọ. Hộp khô được bổ sung 2-metyl-2-butanol đã loại khí (0,4ml), lượng đầu thìa dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (XPhos, 0,7mg, 0,0015mmol), lượng đầu thìa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,14mg, 0,00025mmol) và một hạt kali hydroxit. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được thổi nitơ, đuổi khí bằng cách sử dụng chân không, và

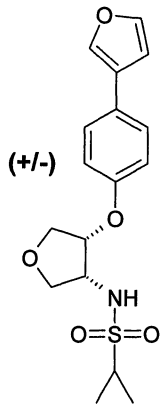
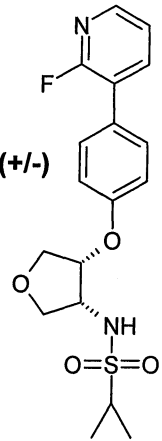
nap lại nito. Sau khi hỗn hợp này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch chứa *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)xyclohexyl]propan-2-sulfonamit (26,3mg, 0,7mmol) trong 2-metyl-2-butanol đã loại khí (0,4ml) và lắc ở 100°C trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước (1,5ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 2,5ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, cho đi qua cột chiết pha rắn chứa natri sulfat, và cô trong chân không. {Lưu ý: để loại bỏ nhóm bảo vệ *tert*-butoxycarbonyl bất kỳ có mặt sau khi kết hợp, hỗn hợp axit trifloaxetic/diclometan theo tỷ lệ 1:1 (0,5ml) được thêm vào các phản ứng thích hợp, và sau đó lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô trong chân không.} Phần cặn được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (1ml), và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (Cột:XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 50 mm; dung môi A: 0,1% axit trifloaxetic trong nước (theo thể tích); dung môi B: 0,1% axit trifloaxetic trong axetonitril (theo thể tích) bằng cách sử dụng gradien thích hợp).

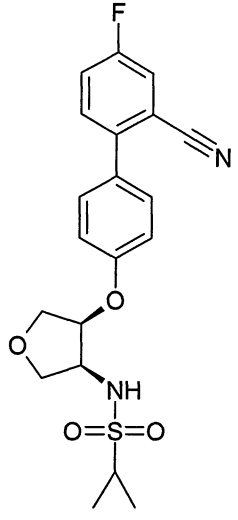
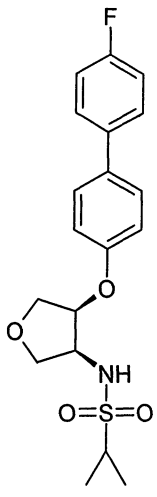
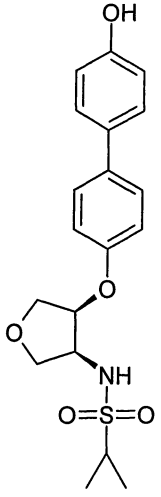
Bảng 1

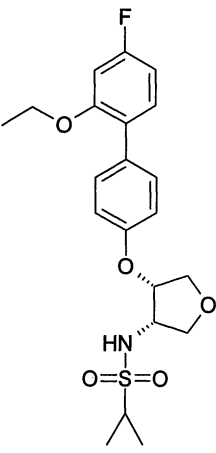
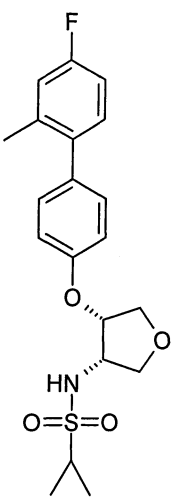
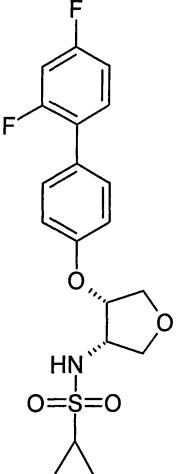
Ví dụ số #	Cấu trúc	Phương pháp	Tên theo IUPAC	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (nếu không được chỉ rõ theo cách khác): các đỉnh quan sát được, δ (ppm); phổ khối: ion quan sát được <i>m/z</i> ; dữ liệu bổ sung
8		A	<i>trans</i> -N-{4-[(2'-ethoxybiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit	¹ H NMR δ 1,39 (m, 9H), 3,22 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,4, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,29 (dd, <i>J</i> =10,4, 4,8 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,02 (br d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 406,1 (M+1).

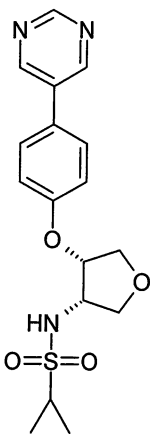
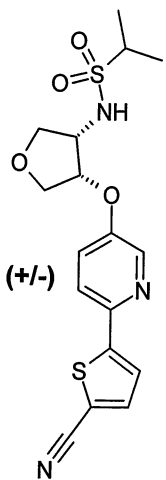
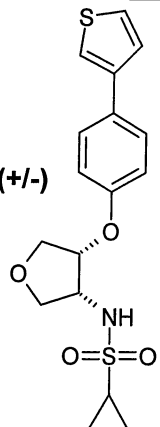
9		B	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-xycyanobiphenyl-4-yl)oxy]-tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,36 ($J=6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,17 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J=9,0, 8,6$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=10,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 5,00 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,62 (d, nửa đỉnh tư AB, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, nửa đỉnh tư AB, $J=8,7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR } \delta$ 16,53, 54,33, 55,42, 70,12, 71,95, 75,94, 110,33, 116,08, 118,90, 127,12, 128,58, 132,52, 132,83, 144,63, 156,99.
10		B	<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-3-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J=8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=10,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,38 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,34 (br dd, $J=7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,81 (ddd, $J=7,9, 2,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,77 (br d, $J=2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR } \delta$ 16,55, 54,32, 55,47, 70,15, 71,99, 76,00, 116,14, 123,50, 128,44, 131,53, 133,89, 135,75, 147,78, 147,96, 156,63.

11	 (+/-)	B	<i>cis</i>-N-{4-[4-(2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,5, 9 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,07 (dd, <i>J</i> =5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> =3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). ¹³ C NMR các đỉnh quan sát được: δ 16,57, 16,61, 54,39, 55,42, 70,35, 71,99, 75,97, 115,97, 122,51, 124,30, 127,43, 127,98, 143,61, 155,90,
12	 (+/-)	Ví dụ 2	<i>cis</i>-N-{4-[4-(6-fluoropyridin-3-yl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =9,0, 8,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,19 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,90 (ddd, <i>J</i> =8,5, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 8,32 (br d, <i>J</i> =2,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 380,9 (M+1).
13	 (+/-)	Ví dụ 2	<i>cis</i>-N-{4-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,34 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,15 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> =8,9, 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (dd, bị che một phần bởi nhóm methyl, <i>J</i> =10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,18 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> =8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> =2,6, 0,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 393,4 (M+1).

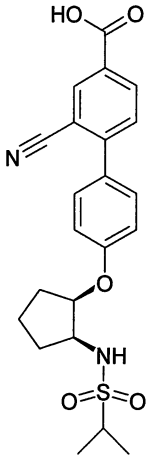
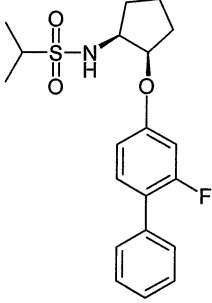
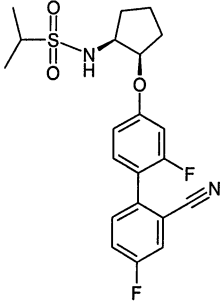
14		Ví dụ 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(3-furyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,35 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J=8,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J=10,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,98 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J=1,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J=1,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=1,5, 0,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 352,0 (M+1).
15		Ví dụ 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(2-fluoropyridin-3-yl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J=8,7, 8,7$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J=10,7, 1,5$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J=7,8, 7,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J=10,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,96 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (br d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (br d, $J=4,8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR } \delta$ 16,53, 16,56, 54,36, 55,42, 70,21, 71,98, 75,89, 115,74, 121,82 (d, $J=4$ Hz), 123,05 (d, $J=28$ Hz), 127,52 (d, $J=4$ Hz), 130,26, 140,23 (d, $J=4$ Hz), 145,90 (d, $J=15$ Hz), 156,63, 160,21 (d, $J=240$ Hz).

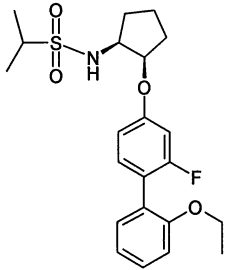
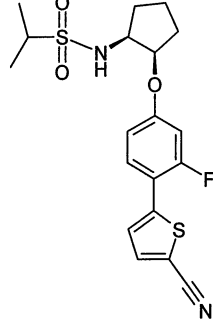
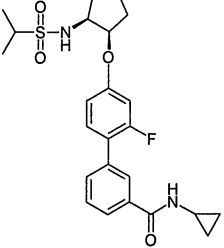
16		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(2'- xyano -4'- flo biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	¹ H NMR δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,20 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 404,9 (M+1). HPLC: cột Chiralpak AD-H; 75:25 CO ₂ : propanol; chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai.
17		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(4'-flo biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (br d, <i>J</i> =10,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,10 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 379,9 (M+1). HPLC: cột Chiralcel OJ-H; 75:25 CO ₂ : metanol; chất đồng phân đối ảnh rửa giải thứ hai.
18		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(4'- hydroxy biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,26 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> =10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, <i>J</i> =10,4, 4,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,9 (1H, bị che bởi tín hiệu của nước), 6,83 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 376,5 (M-1).

19		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(2'- etoxy-4'- flo biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36-1,40 (m, 9H), 3,17 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J=8,7$, 8,7 Hz, 1H), 4,01-4,05 (m, 3H), 4,15-4,21 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,88 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 6,91 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,23 (dd, $J=8,3$, 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,9$ Hz, 2H). LCMS m/z 424,0 (M+1).
20		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(4'-flo- 2'-metyl biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,18 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J=8,7$, 8,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=10,6$, 1,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, $J=7,9$, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, $J=10,6$, 4,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,94 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 3H), 6,97 (dd, $J=9,8$, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=8,4$, 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Hz, 2H). LCMS m/z 394,1 (M+1).
21		Ví dụ 2	N- {(3S,4S)- 4-[(2',4'- diflo biphenyl- 4-yl)oxy]- tetra hydrofuran -3- yl}propan- 2- sulfonamit	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J=8,7$, 8,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=10,7$, 1,8 Hz, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,97 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 4H), 7,36 (ddd, $J=8,7$, 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=8,8$, 1,6 Hz, 2H). LCMS m/z 398,5 (M+1).

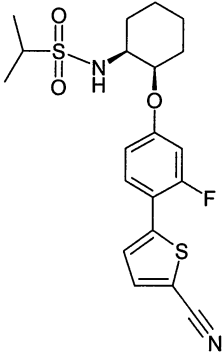
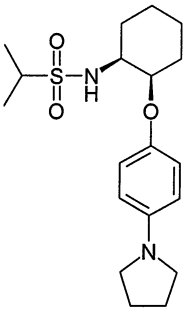
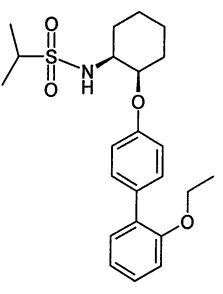
22		Ví dụ 2	N-[(3S,4S)-4-(4-pyrimidin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,19 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,88 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,16 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> 364,5 (M+1).
23		Ví dụ 2	<i>cis</i> -N-{[4-{[6-(5-xyano-2-thienyl)pyridin-3-yl]oxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36-1,39 (m, 6H), 3,18 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, <i>J</i> =9,2, 8,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,9, 1,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> =10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> =8,8, 0,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> =2,9, 0,5 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 394,0 (M+1).
24		Ví dụ 2	<i>cis</i> -N-{[4-(3-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> =10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,99 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 368,0 (M+1).

25		Ví dụ 6	N-[(1S,2R)-2-[(2'-ethoxybiphenyl-4-yl)oxy]cyclopentyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =7 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,97 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, <i>J</i> =7,4, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). MS (APCI) <i>m/z</i> 404,3 (M+1).
26		Ví dụ 6	N-[(1S,2R)-2-(biphenyl-4-yloxy)cyclopentyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,68 (ddd, <i>J</i> =4,5, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 360,1 (M+1).
27		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pyrrolidinophenoxy)cyclopentyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 353 (M+1).

28		Ví dụ 6 D	Axit 2-xyano-4'-(2-[(isopropylsulfonyl)amino]xyclopentyl)-oxybiphenyl-4-carboxylic	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 3,17 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 429,1 (M+1).
29		B	N-[(1S,2R)-2-[(2-fluorobiphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl]propan-2-sulfonamit	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (m, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> =12,3, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 378,6 (M+1).
30		Ví dụ 2	N-[(1S,2R)-2-[(2'-xyano-2,4'-difluorobiphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl]propan-2-sulfonamit	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 3,16 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 2H), 6,76 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (br dd, <i>J</i> =8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> =8,8, 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 418,7 (M-1).

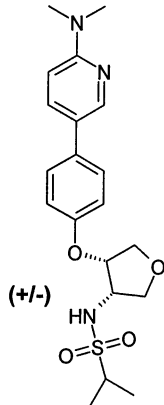
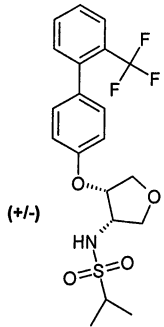
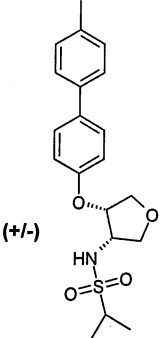
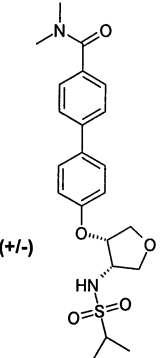
31		B	N- {(1S,2R)- 2-[(2'- etoxy-2-florobiphenyl- 4-yl)oxy] cyclo- pentyl}- propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,33 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,06 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,64-4,68 (m, 2H), 6,68 (dd, $J=11,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,73 (br dd, $J=8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,29 (dd, $J=8,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J=8,2, 7,5, 1,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 422 (M+1).
32		Ví dụ 6	N- {(1S,2R)- 2-[4-(5- cyano-2- thienyl)-3- flo phenoxy] cyclo- pentyl}- propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,57 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=4,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,7, 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=4,0, 1,0$ Hz, 1H). LCMS m/z 407 (M-1).
33		B	N- cyclopropyl- 1-2'-flo-4'- ({(1R,2S)- 2- [(isopropyl sulfonyl) amino] cyclo- propyl}- oxy) biphenyl- 3- carboxamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 0,65 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,81-2,04 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 2H), 6,30 (br s, 1H), 6,72 (dd, $J=12,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,78 (br dd, $J=8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (br dd, $J=7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (ddd, $J=7,7, 1,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H). LCMS m/z 461 (M+1).

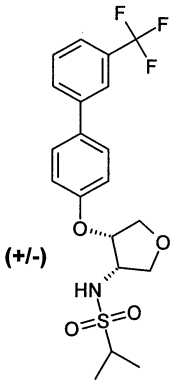
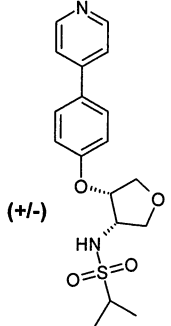
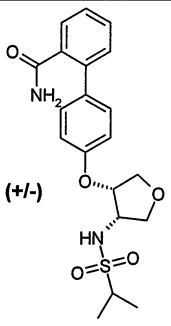
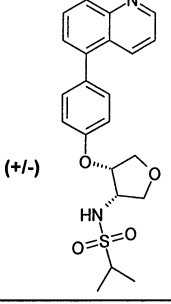
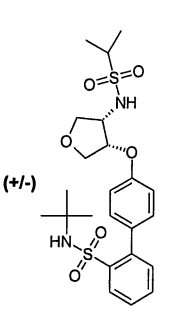
34		Ví dụ 2	N- {(1S,2R)- 2-[(2-flu- 4'-{2- [(metyl sulfonyl) amino]- ethyl}- biphenyl- 4-yl)oxy] xyclo- pentyl}- propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,37 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,93 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,16 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,46 (dt, $J=6,6, 6,6$ Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,25 (br t, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,64-4,67 (m, 2H), 6,71 (dd, $J=12,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,77 (br dd, $J=8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J=8,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=8,2, 1,6$ Hz, 2H). LCMS m/z 499,0 (M+1).
35		Ví dụ 2	N- {(1S,2R)- 2-[(2'- xyano-2- flo biphenyl- 4-yl)oxy]- xyclohexyl } propan- 2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,36-1,40 (m, 6H), 1,4-1,56 (m, 4H), 1,80-1,91 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,49 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,81 (dd, $J=11,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=8,6, 8,6$ Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,65 (ddd, $J=7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (br d, $J=7,8$ Hz, 1H). LCMS m/z 415,3 (M-1).
36		Ví dụ 2	N- {(1S,2R)- 2-[(2'- xyano-2,4'- diflo biphenyl- 4-yl)oxy] xyclo- hexyl} propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,35-1,38 (m, 6H), 1,4-1,53 (m, 4H), 1,79-1,90 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 3,13 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,54 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,80 (dd, $J=11,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J=8,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H). LCMS m/z 433 (M-1).

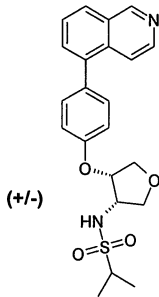
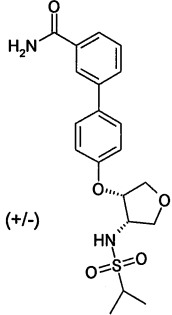
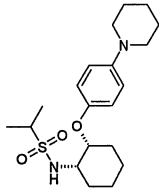
37		Ví dụ 2	N- {(1S,2R)- 2-[4-(5- xyano-2- thienyl)-3- flo phenoxy] xyclohexyl }propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,37 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,42 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=4,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,7, 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=4,0, 1,0$ Hz, 1H). LCMS m/z 423,5 (M+1).
38		C	N- [(1S,2R)- 2-(4- pyrolidin- 1- ylphenoxy] xyclohexyl]propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,36 (m, 2H, bị che bởi nhóm metyl), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 2,03 (m, 1H, bị che bởi tín hiệu của nhóm pyrolidin), 3,14 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,68 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,52 (br d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=9,0$ Hz, 2H). LCMS m/z 366,7 (M+1).
39		Ví dụ 2	N- {(1S,2R)- 2-[(2'- etoxy biphenyl- 4-yl)oxy] xyclohexyl }propan-2- sulfonamit	$^1\text{H NMR } \delta$ 1,36-1,39 (m, 9H), 1,36-1,58 (m, 4H, bị che bởi nhóm metyl), 1,78-1,98 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,05 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 4H), 7,28 (ddd, $J=8,2, 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Hz, 2H). LCMS m/z 415,6 (M-1).

40		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propan-2-sulfonamidit	¹ H NMR δ 1,36-1,39 (m, 6H), 1,4-1,57 (m, 4H, bị che một phần bởi tín hiệu của nhóm methyl), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,36 (q, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 4,53 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,97 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> =7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> =8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> =3,0, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 470,7 (M-1).
41		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propan-2-sulfonamidit	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H, bị che một phần bởi tín hiệu của nhóm methyl), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,11-2,17 (m, 1H), 3,14 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> =3,0, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 459 (M+1).
42		Ví dụ 2	N-[(1S,2R)-2-({6-[5-cyano-2-thienyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propan-2-sulfonamidit	¹ H NMR δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,43-1,56 (m, 4H, bị che một phần bởi nước signal), 1,82-1,90 (m, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 3,15 (đỉnh sáu, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,7, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> =2,9, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 406 (M+1).

Bảng 2

Ví dụ số #	Phương pháp	Cấu trúc	Tên theo IUPAC	Thời gian lưu (phút)	Trọng lượng phân tử (theo lý thuyết)	Phổ khối: ion quan sát được m/z (M+1)
43	E	 (+/-)	<i>cis</i> -N-[4-{4-[6-(dimethylamino)pyridin-3-yl]phenoxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,66 ^A	405,17	406,07
44	E	 (+/-)	<i>cis</i> -N-[4-{[2'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]oxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	3,43 ^A	429,12	430,03
45	E	 (+/-)	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-methylbiphenyl-4-yl)oxy]-tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	3,43 ^A	375,15	376,05
46	E	 (+/-)	<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamid	2,46 ^A	432,17	433,08

47	E		<i>cis</i> -N-[4-{[3'-(trifluoromethyl)bi-phenyl-4-yl]oxy}tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	3,53 ^A	429,12	430,06
48	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-4-ylphenoxy)-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,47 ^A	362,13	363,06
49	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)-biphenyl-2-carboxamid	2,20 ^A	404,14	405,04
50	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-quinolin-5-ylphenoxy)-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,79 ^A	412,15	413,05
51	E		<i>cis</i> -N-tert-butyl-4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)-biphenyl-2-sulfonamid	3,25 ^A	496,17	497,07

52	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-isoquinolin-5-ylphenoxy)-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,78 ^A	412,15	413,04
53	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)-biphenyl-3-carboxamid	2,28 ^A	404,14	405,01
54	F		N-[(1S,2R)-2-(4-piperidin-1-ylphenoxy)-cyclohexyl]-propan-2-sulfonamid	4,35 ^B	380,21	381,24

^ACột: Waters Sunfire C₁₈ 3,5μm, 4,6x50 mm; Pha động A: 0,05% TFA trong nước; Pha động B: 0,05% TFA trong CH₃CN; tốc độ dòng 2,0ml/phút.

gradient:	
0 phút	5%B
4 phút	95%B
5 phút	95%B

^BCột: Waters Xterra C₁₈ 3,5 μm, 4,6x50 mm; Pha động A: 0,1% NH₄OH trong nước; Pha động B: 0,1% NH₄OH trong CH₃CN; tốc độ dòng 2,0ml/phút.

gradient:	
0 phút	5%B
5,83 phút	95%B
9,0 phút	95%B

Quy trình thử nghiệm sinh học
Phát triển và duy trì tế bào ES

Dòng tế bào ES E14 của chuột có đột biến hướng đích ở gen Sox1 và gen đánh dấu ngoại bì thần kinh tạo tính đề kháng G418 khi gen Sox1 được biểu hiện (Stem Cell Sciences, West Mains Road, Edinburgh, Scotland EH9 3JQ) có thể được sử dụng trong tất cả các thử nghiệm. Tế bào ES có thể vẫn không được biệt hóa như mô tả ở trên (Methods For The Isolation and Maintenance Of Murine Embryonic Stem Cells; Roach-M-L, McNeish-J-D., Methods in Molecular Biology, 185, 1-16 (2002)). Nói ngắn gọn, tế bào ES có thể được phát triển trong môi trường nuôi cấy tế bào gốc chứa môi trường bazơ Knockout™ D-MEM (Invitrogen 5791 Van Allen Way, Carlsbad, CA 92008, Mỹ), có bổ sung 15% huyết thanh bào thai bò (Fetal bovine Serum: FBS) loại dùng cho tế bào ES (Invitrogen), 0,2mM L-Glutamin (Invitrogen), 0,1mM axit amin không thiết yếu MEM (Invitrogen), 30 µg/ml Gentamicin (G418) (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc., 28820 Single Oak Drive, Temecula, CA 92590) và 0,1mM 2-mercaptoetanol (Sigma, 3050 Spruce St., St. Louis, MO 63103). Sau đó, tế bào ES có thể được cấy trên đĩa phủ gelatin (BD Biosciences, 2350 Qume Drive, San Jose, CA 95131), trong đó môi trường được thay hàng ngày và tế bào được phân ly cách ngày bằng 0,05% Trypsin EDTA (Invitrogen).

Biệt hóa tế bào thần kinh từ tế bào ES In Vitro

Tạo thể phôi: trước khi tạo thể phôi (Embryoid Body: EB), tế bào ES có thể được tách ra khỏi FBS vào môi trường thay thế huyết thanh Knockout Serum Replacement™ (KSR) (Invitrogen). Để tạo thể phôi, tế bào ES có thể được tách vào hỗn dịch tế bào đơn, sau đó 3×10^6 tế bào được cấy trong các đĩa nghiên cứu vi khuẩn (Nunc 4014) và phát triển dưới dạng hỗn dịch nuôi cấy trong môi trường NeuroEB-I bao gồm môi trường Knockout™ D-MEM (Invitrogen) có bổ sung 10% KSR (Invitrogen), 0,2mM L-Glutamin (Invitrogen), 0,1mM axit amin không thiết yếu MEM (Invitrogen), 30µg/ml Gentamixin (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc.), 0,1mM 2-mercaptoetanol (Sigma) và 150ng/ml Transferrin (Invitrogen). Sau đó, các đĩa được cho lên máy lắc Stovall Belly Button™ trong tủ áp chứa oxy không khí. Môi trường có thể được thay vào ngày 2 của quá trình tạo EB bằng NeuroEB-I và vào ngày 4 bằng NeuroEB-II (NeuroEB-I có bổ sung 1µg/ml mNoggin (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413)).

Chọn lọc và phát triển tế bào tiền thân của tế bào thần kinh: vào ngày 5 của quá trình tạo EB, EB có thể được tách bằng 0,05% Trypsin EDTA, và 4×10^6 tế bào/đĩa 100mm có thể được cấy trên các đĩa nuôi cấy phủ Laminin trong môi trường NeuroEB-II-G418 bao gồm môi trường bazơ là hỗn hợp D-MEM/F12 theo tỷ lệ 1:1 có bổ sung N2 và môi trường NeuroBasal có bổ sung B27 và 0,1mM L-Glutamin (đều là sản phẩm của Invitrogen). Sau đó, môi trường bazơ có thể được bổ sung 10ng/ml bFGF (Invitrogen), 1 μ g/ml mNoggin, 500ng/ml SHH-N (ProSpecBio Rehovot Science Park, P.O. BOX 398, Rehovot 76103, Israel), 100ng/ml FGF-8b (R&D Systems), 1 μ g/ml Laminin và 200 μ g/ml G418 (Invitrogen) để chọn lọc gen biểu hiện Sox-1 của tế bào tiền thân của tế bào thần kinh. Sau đó, các đĩa có thể được cho vào tủ áp chứa 2% oxy và duy trì trong điều kiện này. Trong thời gian chọn lọc 6 ngày, môi trường NeuroEB-II cần được thay hàng ngày. Vào ngày 6, các đám tế bào tiền thân của tế bào thần kinh còn sống có thể được tách bằng 0,05% Trypsin EDTA và tế bào được cấy ở mật độ $1,5 \times 10^6$ tế bào/đĩa 100mm phủ Laminin trong môi trường NeuroII-G418. Sau đó, tế bào được tách cách ngày để phát triển, và chuẩn bị để bảo quản lạnh ở lần cấy chuyển 3 hoặc 4. Thông thường, môi trường bảo quản lạnh chứa 50% KSR, 10% dimethyl sulfoxit (DMSO) (Sigma) và môi trường 40% NeuroII-G418. Tế bào tiền thân của tế bào thần kinh có thể được bảo quản lạnh ở nồng độ 4×10^6 tế bào/ml và 1ml/lọ bảo quản lạnh trong tủ lạnh có tốc độ điều chỉnh lạnh có kiểm soát qua đêm, sau đó chuyển vào tủ lạnh âm sâu hoặc nitơ lỏng nếu bảo quản trong thời gian dài.

Biệt hóa tế bào thần kinh: tế bào tiền thân của tế bào thần kinh có nguồn gốc tế bào ES được bảo quản lạnh có thể được rã đông bằng phương pháp rã đông nhanh trong thiết bị cách thủy ở 37°C. Sau đó, tế bào này được chuyển từ lọ bảo quản lạnh vào đĩa nuôi cấy mô đường kính 100mm được phủ Laminin đã chứa NeuroII-G418 được cân bằng trong tủ áp chứa 2% oxy. Môi trường được thay bằng NeuroII-G418 mới vào ngày tiếp theo. Tế bào có thể được tách cách ngày như được mô tả ở trên để phát triển để tạo ra đủ lượng tế bào trên đĩa để sàng lọc. Để sàng lọc, tế bào được cấy vào đĩa nuôi cấy tế bào được phủ poly-d-lysine có 384 lỗ (BD Biosciences) bằng thiết bị tự động SelecT® (The Automation Partnership York Way, Royston, Hertfordshire SG8 5WY UK) ở mật độ tế bào 6K tế bào/lỗ trong môi trường biệt hóa NeuroIII chứa NeuroBasalMedium/B27:D-MEM/F12/N2 theo tỷ lệ 4:1 có bổ sung 1 μ M cAMP

(Sigma), 200 μ M axit ascorbic (Sigma), 1 μ g/ml Laminin (Invitrogen) và 10ng/ml BDNF (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413). Sau đó, các đĩa được cho vào tủ ấp chứa 2% oxy và hoàn thành quá trình biệt hóa trong 7 ngày. Tế bào này có thể được sử dụng trong thời gian 5 ngày đối với thử nghiệm sàng lọc năng suất cao.

Thử nghiệm in vitro

Quy trình FLIPR sàng lọc tế bào AMPA ES

Vào ngày thử nghiệm, thử nghiệm FLIPR có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sau:

Dung dịch đệm thử nghiệm:

Hợp chất	g/L	MW	[nồng độ]
NaCl	8,47	58,44	145mM
Glucosa	1,8	180,2	10mM
KCl	0,37	74,56	5mM
MgSO ₄	1ml dung dịch gốc 1M	246,48	1mM
HEPES	2,38	238,3	10mM
CaCl ₂	2ml dung dịch gốc 1M	110,99	2mM

Độ pH có thể được điều chỉnh tới 7,4 bằng dung dịch NaOH 1M. Điều chế dung dịch gốc khoảng 2mM chứa thuốc nhuộm flo-4 AM (Invitrogen) trong DMSO - 22 μ l DMSO cho 1 lọ 50 μ g (440 μ l cho 1 lọ 1mg). Điều chế dung dịch làm việc flo-4 AM, PA nồng độ khoảng 1mM cho một lọ bằng cách bổ sung 22 μ l dung dịch axit pluronic 20% (PA) (Invitrogen) trong DMSO vào mỗi lọ 50 μ g (440 μ l cho 1 lọ 1mg). Điều chế dung dịch gốc 250mM Probenecid (Sigma). Điều chế môi trường ủ chứa khoảng 4 μ M thuốc nhuộm bằng cách bổ sung 2 lọ 50 μ g cho 11ml DMEM có hàm lượng glucosa cao không chứa glutamin (220ml DMEM cho 1 lọ 1mg). Bổ sung 110 μ l dung dịch gốc probenecid cho 11ml môi trường (nồng độ cuối 2,5mM). Nồng độ thuốc nhuộm nằm trong khoảng từ 2 μ M đến 8 μ M có thể được sử dụng mà không làm thay đổi hoạt tính dược lý của chất chủ vận hoặc chất làm tăng hoạt tính của thụ thể. Bổ sung probenecid vào dung dịch đệm thử nghiệm đã sử dụng để rửa tế bào (nhưng

không chứa dược chất) với lượng 110µl dung dịch gốc probenecid cho 11ml dung dịch đệm.

Loại bỏ môi trường phát triển ra khỏi đĩa nuôi cấy tế bào bằng cách gõ nhẹ. Bổ sung 50µl dung dịch thuốc nhuộm /lỗ. Ủ 1 giờ ở 37°C và 5% CO₂. Loại bỏ dung dịch thuốc nhuộm và rửa 3 lần bằng dung dịch đệm thử nghiệm + probenecid (100µl dung dịch gốc probenecid cho 10ml dung dịch đệm) để thu được 30µl dung dịch đệm thử nghiệm/lỗ. Đợi ít nhất 10-15 phút. Việc bổ sung hợp chất và chất chủ vận có thể được thực hiện bằng thiết bị FLIPR (Molecular Devices, 1311 Orleans Ave, Sunnyvale, CA 94089). Lần bổ sung thứ nhất là hợp chất thử nghiệm, hợp chất này được bổ sung dưới dạng 15µl dung dịch 4X. Lần bổ sung thứ hai là 15µl chất chủ vận hoặc chất kích thích có nồng độ 4X. Quá trình này tạo ra nồng độ 1X của tất cả các hợp chất chỉ sau lần bổ sung thứ hai. Hợp chất được xử lý trước ít nhất 5 phút trước khi bổ sung chất chủ vận.

Một số hình ảnh gốc được ghi bằng thiết bị FLIPR trước khi bổ sung hợp chất, và ảnh được ghi trong ít nhất một phút sau khi bổ sung hợp chất. Kết quả được phân tích bằng cách lấy mức độ phát huỳnh quang cao nhất thu được bằng FLIPR sau khi bổ sung chất chủ vận trừ đi mức độ phát huỳnh quang nhỏ nhất thu được bằng FLIPR sau khi bổ sung hợp chất hoặc chất chủ để thu được sự thay đổi mức độ phát huỳnh quang. Sự thay đổi mức độ phát huỳnh quang (số đơn vị huỳnh quang tương đối, relative fluorescent units: RFU) được phân tích bằng cách sử dụng thuật toán làm khớp đường cong chuẩn. Mẫu đối chứng âm được xác định bằng cách chỉ kích thích bằng AMPA, và mẫu đối chứng dương được xác định bằng cách kích thích bằng AMPA có bổ sung nồng độ cao nhất của xyclothiazit (10µM hoặc 32µM).

Hợp chất được sử dụng dưới dạng dung dịch gốc DMSO hoặc dạng bột. Bột được hòa tan trong DMSO. Sau đó, hợp chất được bổ sung vào dung dịch đệm được chất thử nghiệm dưới dạng 40µL dung dịch nồng độ cao nhất (nồng độ sàng lọc cao nhất là 4X). Chất chủ vận chuẩn trong thử nghiệm này là 32µM AMPA.

Tốt hơn nếu EC₅₀ của hợp chất theo sáng chế bằng hoặc nhỏ hơn 10 micromol, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 1 micromol, còn tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 100 nanomol. Dữ liệu của hợp chất hợp chất cụ thể theo sáng chế được đưa ra trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Ví dụ số #	EC₅₀ trong thử nghiệm về chất làm tăng hoạt tính thụ thể AMPA (μM)
1	3,33*
2	1,36*
3	0,0217
4	1,79*
5	0,535
6	1,54*
7	0,157
8	2,91
9	6,15*
10	1,16*
11	0,689
12	1,10
13	5,28
14	2,32
15	2,88
16	<0,010
17	0,405*
18	1,18
19	0,248
20	0,729
21	0,239
22	0,861
23	2,58*
24	0,523
25	2,96*
26	1,12*
27	0,857*

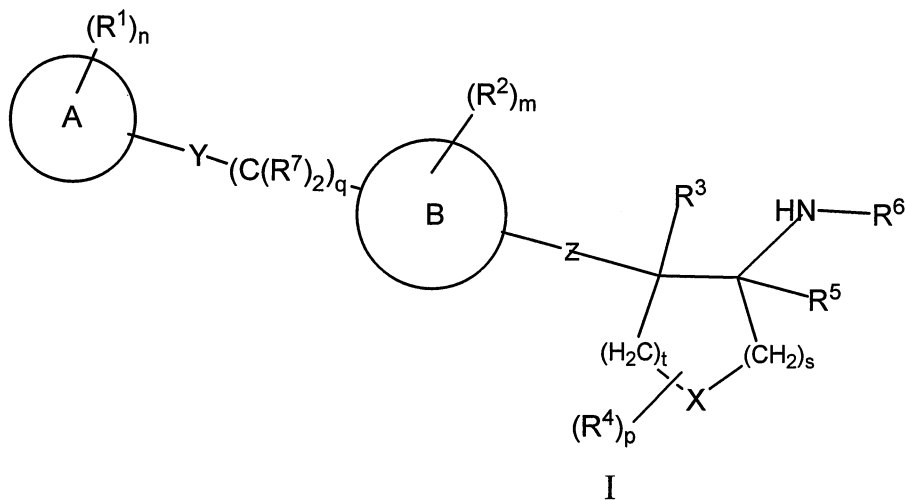
28	0,651*
29	0,521
30	0,349
31	0,327
32	1,40
33	0,623*
34	3,22
35	0,525
36	1,61
37	1,72
38	0,327
39	1,42*
40	0,148
41	0,331
42	2,78
43	4,48*
44	2,70*
45	2,55*
46	6,76
47	3,82*
48	0,626*
49	1,41
50	0,452*
51	2,09
52	1,25*
53	1,11
54	0,503

* Giá trị là giá trị trung bình nhân của 2-5 lần xác định EC₅₀

Thuật ngữ “chứa” “bao gồm” và “có” dùng để chỉ việc có thể có các thành phần bổ sung ngoài các thành phần đã nêu. Mặc dù sáng chế đã được mô tả theo các phương án cụ thể, nội dung chi tiết của các phương án này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi sáng chế, phạm vi của sáng chế được xác định bằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dùng của nó,



trong đó mỗi nhóm R^1 và mỗi nhóm R^2 và mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-(\text{NR}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^8$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$, và $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$; trong đó mỗi nhóm $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroxycloalkyl}$, hoặc $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$ này độc lập tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 ;

w bằng 0, 1 hoặc 2;

m bằng 0, hoặc một, hai hoặc ba;

n bằng 0, một, hai hoặc ba;

p bằng 0, một, hai hoặc ba;

q bằng 0;

s bằng 1 và t bằng 1; hoặc một trong số s hoặc t bằng 1 và biến số còn lại trong số s hoặc t bằng 2;

R^3 là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ hydrogen, hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$; trong đó nhóm $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm halogen, $-\text{CN}$, hoặc $-\text{OR}^9$;

hoặc hai nhóm R^4 trên cùng một nguyên tử cacbon có thể cùng nhau tạo thành nhóm oxo ($=\text{O}$) hoặc $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{spiroxycloalkyl}$;

R^5 là hydro, hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

R^6 là $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{SO}_2$;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl, và (C_3-C_{10}) xycloalkyl; trong đó nhóm (C_1-C_6) alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, halo, -CN, perflo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ amino, (C_1-C_6) alkoxy, perflo (C_1-C_6) alkoxy, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl]-(NH)-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $H(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, H_2N-SO_2- , $[(C_1-C_6)alkyl]-NH-SO_2-$, và $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; trong đó nhóm (C_1-C_6) alkyl này có thể còn tùy ý được thế bằng (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl, hoặc (C_3-C_{10}) xycloalkyl tùy ý được thế; trong đó các nhóm thế tùy ý này có thể độc lập được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-CF_3$, -CN, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, và amino; trong đó mỗi nhóm thế (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl hoặc (C_3-C_{10}) xycloalkyl của R^8 có thể còn tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-CF_3$, -CN, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy và amino;

mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-CF_3$, -CN, $-(C=O)R^{10}$, $-O-(C=O)-R^{10}$, $-(NR^{10})-(C=O)-R^{10}$, $-(C=O)-OR^{10}$, $-(C=O)-N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-O-(C=O)-OR^{10}$, $-O-(C=O)-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-(NR^{10})-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_wR^{10}$, và $-SO_2-N(R^{10})_2$;

R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl và (C_3-C_{10}) xycloalkyl; trong đó nhóm (C_1-C_6) alkyl này có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ hydro, halo, -CN, perflo (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ amino, (C_1-C_6) alkoxy, perflo (C_1-C_6) alkoxy, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl]-(NH)-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, $H(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, H_2N-SO_2- , $[(C_1-C_6)alkyl]-NH-SO_2-$, và $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; trong đó nhóm (C_1-C_6) alkyl này cũng có thể còn tùy ý được thế

bằng tùy ý được thế (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl hoặc (C_3-C_{10}) xycloalkyl; trong đó các nhóm thế tùy ý này có thể độc lập được thế bằng từ một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, và amino; trong đó mỗi nhóm thế (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heteroxycloalkyl, hoặc (C_3-C_{10}) xycloalkyl của R^{10} có thể còn tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, và amino;

R^{11} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

vòng "A" là (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_4-C_{10}) xycloalkyl, hoặc (C_1-C_9) heteroxycloalkyl; trong đó hai nhóm thế R^1 trên nhóm (C_4-C_{10}) xycloalkyl và (C_1-C_9) heteroxycloalkyl có thể tùy ý được gắn với cùng một nguyên tử cacbon và có thể tùy ý cùng nhau tạo thành nhóm oxo;

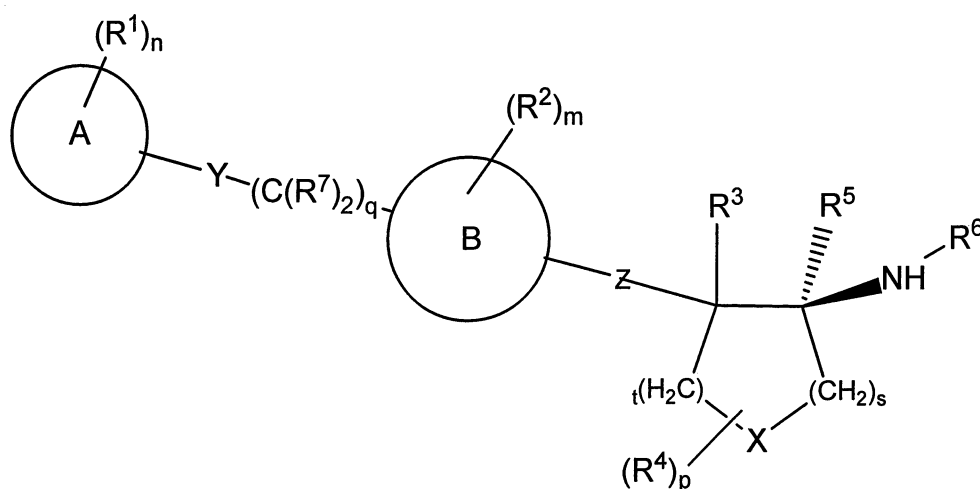
vòng "B" là (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_4-C_{10}) xycloalkyl hoặc (C_1-C_9) heteroxycloalkyl;

"X" là $-O-$ hoặc $>C(R^4)_2$;

không có mặt nhóm "Y"; và

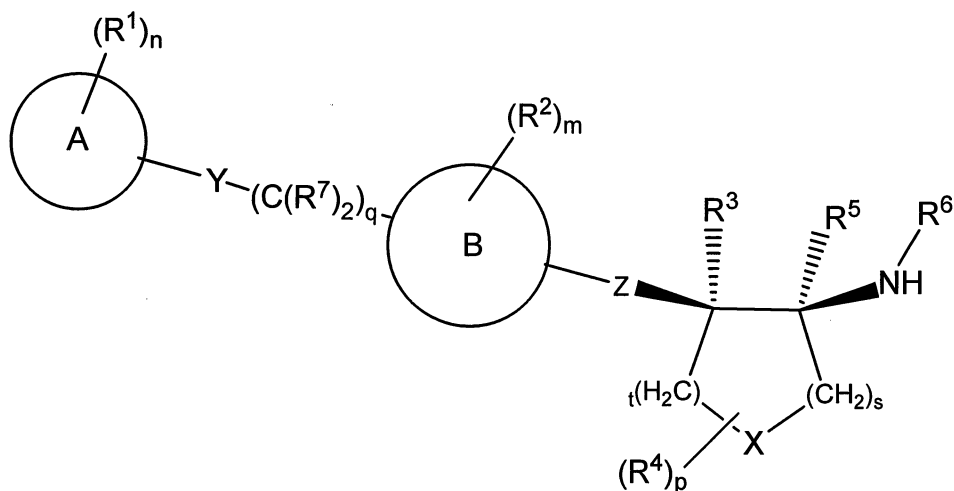
"Z" là $-O-$.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức Ia:



Ia.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức Ib:



Ib.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là $-O-$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng "A" là phenyl; n bằng 0, 1 hoặc 2; R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 .

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng "A" là $(C_1-C_9)heteroaryl$; n bằng 0, 1 hoặc 2; và trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 .

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng "B" là phenyl; m bằng 0 hoặc 1; R^2 là hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-$

$N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó nhóm $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 .

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng "B" là $(C_1-C_9)heteroaryl$; m bằng 0 hoặc 1; và R^2 là hydro, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, và $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó $(C_1-C_6)alkyl$ tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^9 .

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là hydro.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là hydro và R^4 là hydro.

11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là:

- N*-{1-[4-*trans*-(4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}axetamit;
- N*-[(3*S*,4*S*)-4-(biphenyl-4-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-xvano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-xvano-2-thienyl)phenoxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyanobiphenyl-4-yl)oxy]xyclohexyl}propan-2-sulfonamit;
- cis-N*-[4-(4-pyridin-3-ylphenoxy) tetrahydro furan-3-yl]propan-2-sulfonamit;
- cis-N*-{4-[4-(2-thienyl) phenoxy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamit;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-xvano 4'-flo biphenyl-4-yl)oxy]tetra hydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{(3*S*,4*S*)-4-[(4'-flo biphenyl-4-yl)oxy]tetra hydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-etoxy-4'-flo biphenyl-4-yl)oxy]tetra hydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit;

cis-N-[4-{[6-(5-xyano-2-thienyl) pyridin-3-yl]oxy}tetra hydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamit;

cis-N-{4-[4-(3-thienyl) phenoxy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamit;

axit 2-xyano-4'-({(1*R*,2*S*)-2-[(isopropyl sulfonyl) amino] xyclopentyl}oxy) biphenyl-4-carboxylic;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyano-2,4'-diflo biphenyl-4-yl)oxy]xyclopentyl}propan-2-sulfonamit;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-etoxy-2-flo biphenyl-4-yl)oxy] xyclopentyl}propan-2-sulfonamit;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-xyano-2-thienyl)-3-flo phenoxy] xyclopentyl}propan-2-sulfonamit;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyano-2-flo biphenyl-4-yl)oxy]xyclohexyl} propan-2-sulfonamit;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-xyano-2,4'-diflo biphenyl-4-yl)oxy] xyclohexyl} propan-2-sulfonamit;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-xyano-2-thienyl)-3-flo phenoxy] xyclohexyl} propan-2-sulfonamit;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenoxy) xyclohexyl] propan-2-sulfonamit;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(2,2,2-triflo etoxy) phenyl] pyridin-3-yl}oxy) xyclohexyl] propan-2-sulfonamit;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(triflo metoxy) phenyl] pyridin-3-yl}oxy) xyclohexyl] propan-2-sulfonamit; hoặc

N-[(1*S*,2*R*)-2-{[6-(5-xyano-2-thienyl) pyridin-3-yl]oxy}xyclohexyl] propan-2-sulfonamit.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dựng của nó, trong đó hợp chất này là *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-xyano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamit.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 14 và chất mang dược dụng.