



(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)



1-0028391

(51)⁷ A61K 31/18; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2016-01282

(22) 09/09/2014

(86) PCT/US2014/054764 09/09/2014

(87) WO2015/038533 A2 19/03/2015

(30) 61/876,046 10/09/2013 US

(45) 25/05/2021 398

(43) 25/11/2016 344A

(73) CHROMOCELL CORPORATION (US)

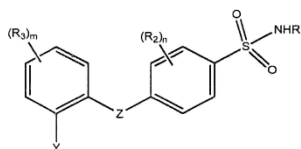
685 U.S. Highway One, North Brunswick, NJ 08902, United States of America

(72) BABICH, Olga (US); GARYANTES, Tina (US); LUO, Robert, Z. (US); PALLING, David, J. (US); VENKATACHALAN, Srinivas-an, P. (US); WANG-FISCHER, Yanlin (US).

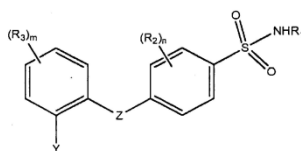
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN KÊNH NATRI DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CƠN ĐAU VÀ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất điều biến kênh natri, cụ thể là hợp chất điều biến NaV1.7 có công thức I hoặc hợp chất có công thức I', và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau và bệnh tiểu đường.



Công thức I



Công thức I'

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều biến kênh natri, cụ thể là hợp chất điều biến NaV1.7 và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau và bệnh tiểu đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh ion có cổng điện áp đóng vai trò quan trọng trong hoạt động điện của tế bào thần kinh và tế bào cơ. Nhiều họ các kênh ion có cổng điện áp (ví dụ, các kênh natri) đã được xác định. Các kênh ion này là mục tiêu của nghiên cứu dược lý học quan trọng, do vai trò tiềm năng của chúng trong một loạt các tình trạng bệnh lý.

Cơn đau

Các nghiên cứu sinh học và dược lý học đã xác định các đồng dạng của kênh natri NaV1.3, NaV1.7, NaV1.8 và NaV1.9 là vô cùng quan trọng trong bệnh lý học của các cơn đau, đặc biệt là đau thần kinh. Gần đây, đột biến thêm chức năng trong SCN9A, gen mã hóa NaV1.7, liên quan đến hai hội chứng đau được di truyền ở người, chứng đau đỏ chỉ được di truyền và chứng rối loạn đau đón cùng cực, trong khi đột biến mất chức năng trong SCN9A được liên kết để hoàn toàn mất cảm giác với cơn đau. *Dib-Hajj et al, Pain Medicine 10(7):1260-1269 (2009) (tóm tắt)*. Các cơn đau ảnh hưởng đến khoảng 100 triệu người trưởng thành ở Hoa Kỳ với chi phí \$560-635 tỷ đô la hàng năm cho chi phí điều trị y tế trực tiếp và giảm năng suất lao động. *Relieving Pain in America*, National Academies Press, Washington, DC (2011), trang 2. Thật không may, các lựa chọn điều trị hiện nay thường chỉ giảm đau một phần, và bị hạn chế bởi liều lượng bất tiện và tác dụng phụ, chẳng hạn như buồn ngủ, mất điều hòa, phù nề, khó chịu đường tiêu hóa và suy hô hấp. Do đó, hợp chất mới được kỳ vọng để giải quyết những thiếu sót của phương pháp điều trị có sẵn hiện nay.

Giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển và bệnh tiểu đường

Giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển và bệnh tiểu đường mô tả nhóm các bệnh chuyển hóa với nồng độ đường trong máu cao trong thời gian dài. Bệnh tiểu đường có thể là do sản xuất không đủ hoóc-môn peptit insulin. Trong các trường hợp

khác, bệnh tiểu đường có thể là do kháng insulin, tức là, tế bào không có khả năng thể phản ứng chính xác với insulin. Nếu lượng đường trong máu cao hơn bình thường, nhưng không đủ cao để chẩn đoán là mắc bệnh tiểu đường, thì đó là giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển. Có ba tuýp chính của bệnh tiểu đường: Đầu tiên, Tuýp 1 do cơ thể không sản xuất đủ lượng insulin. Thứ hai, tuýp 2 là do kháng insulin. Thứ ba, tiểu đường thai kỳ xảy ra khi phụ nữ mang thai không có một tiền sử bệnh tiểu đường phát triển mức glucoza trong máu cao. Một loại bệnh tiểu đường khác là bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA). LADA là thuật ngữ phổ biến nhất mô tả bệnh nhân mang kiểu hình bệnh tiểu đường tuýp 2 kết hợp với các kháng thể đảo tụy và suy tế bào tiến triển chậm.

Bệnh tiểu đường tuýp 2, ví dụ, là một bệnh nghiêm trọng và phổ biến. Khoảng 25,8 triệu người ở riêng Hoa Kỳ mắc bệnh tiểu đường, theo đó bệnh tiểu đường tuýp 2 chiếm khoảng 90-95% của tất cả các trường hợp tiểu đường được chẩn đoán. Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0228353 A1 ở đoạn [0002]. Số người Mỹ mắc bệnh tiểu đường đã tăng gấp ba lần từ năm 1980 đến năm 2008 (từ nguồn trên). Bệnh tiểu đường cũng ngày càng phổ biến ở các nơi khác trên thế giới, chẳng hạn như ở một số nước châu Á nhất định (từ nguồn trên). Lối sống nhanh và thay đổi kinh tế, ví dụ, Ấn Độ và Trung Quốc, đã dẫn đến một lối sống ít vận động hơn và chế độ ăn uống nghèo nàn hơn trong dân số nói chung, khiến bệnh tiểu đường dễ trở thành một mối quan tâm lớn về sức khỏe ((từ nguồn trên). Vẫn luôn cần có các liệu pháp mới và cải tiến nhằm giải quyết mối quan tâm sức khỏe ngày càng tăng này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất điều biến kênh natri để ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau và bệnh tiểu đường, và được phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất, trong đó hợp chất là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗ biến của nó; axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗ biến của nó; axit 2-(alyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗ biến của nó; hoặc axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-

(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó.

Theo một phương án, hợp chất là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó.

Theo phương án khác, hợp chất là axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó.

Theo phương án khác, hợp chất là axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó.

Theo phương án khác, hợp chất là axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất, trong đó hợp chất là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó; axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó; axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó; hoặc axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó, và chất mang được dụng.

Theo một phương án, được phẩm được phẩm thích hợp để dùng khu trú, theo đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo khía cạnh thứ nhất hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ hai để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị cơn đau cho bệnh nhân.

Theo một phương án, hợp chất có hiệu quả trong việc ức chế kênh natri cổng

điện áp NaV1.7.

Theo phương án khác, cơn đau là cơn đau là đau thần kinh, đau thụ thể hoặc đau do viêm.

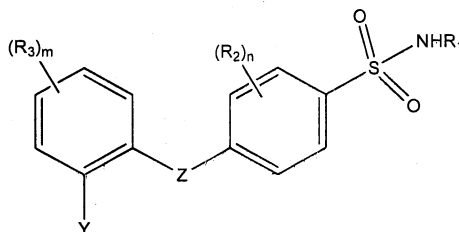
Theo phương án khác, hợp chất có hiệu quả làm giảm bớt cơn đau ở đối tượng, và hợp chất cho thấy có sự giảm về phản ứng đau trong Thử nghiệm Formalin ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2, hoặc cả hai, tại liều lượng nằm trong khoảng 0,1 mg/kg đến 1.000 mg/kg, tại liều lượng nằm trong khoảng 0,5 mg/kg đến 100mg/kg, hoặc tại liều lượng nằm trong khoảng 1 mg/kg đến 50 mg/kg, hoặc với liều lượng nằm trong khoảng 5mg/kg. Theo phương án khác, cơn đau là cơn đau do thụ cảm thể, chẳng hạn cơn đau do chấn thương vật lý (ví dụ, vết cắt hoặc bầm tím của da; hoặc bỏng hóa chất hay bỏng nhiệt), viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm gân; đau cân cơ; đau thần kinh, chẳng hạn như liên quan đến đột quy, bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba, đau cơ xơ hóa, bệnh thần kinh đau do thuốc gây ra; hoặc đau hỗn hợp (ví dụ, đau với cả hai thành phần đau thụ thể và đau thần kinh); đau nội tạng; đau đầu (ví dụ, chứng đau nửa đầu); hội chứng đau theo vùng hỗn hợp ("CRPS"); CRPS loại I; CRPS loại II; loạn dưỡng giao cảm phản xạ ("RSD"); loạn dưỡng thần kinh-mạch phản xạ; loạn dưỡng phản xạ; hội chứng đau duy trì giao cảm; chứng hỏa thống; chứng loãng xương sau chấn thương; hội chứng đau đa vùng; hội chứng tay vai; loạn dưỡng sau chấn thương; rối loạn chức năng tự trị; đau liên quan đến tự miễn; đau liên quan đến sung viêm; đau liên quan đến ung thư; đau chi ảo; hội chứng suy nhược mãn tính; đau hậu phẫu thuật; đau chấn thương tùy sống; cơn đau ở khu trung ương sau cơn đột quy; bệnh rễ thần kinh; chứng nhạy cảm với nhiệt độ, nhạy cảm với ánh sáng, thay đổi màu sắc cho da (dị giác); đau từ tình trạng sốt cao hoặc hạ thân nhiệt; và các tình trạng đau đớn khác (ví dụ, bệnh thần kinh bệnh tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba); đau mãn tính; đau cấp tính; đau từ u dây thần kinh, đau hoặc ngứa liên quan do rối loạn các kênh như đau thần kinh sợi nhỏ, chứng đỏ đau đầu chi được di truyền ("IEM"), hoặc bệnh Raynaud; hoặc bị ngứa từ nhiều nguồn gốc như ngứa dị ứng.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo khía cạnh thứ nhất hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ hai để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn

ngừa giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất theo khía cạnh thứ nhất hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ hai để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc bệnh tiểu đường.

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



công thức (I)

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đồng phân hỗn biến của nó, trong đó:

Z là -O- hoặc -S-;

Y là X-C (= O) NR₄R₅, - (CH₂)₃-NR₉R₁₀, hoặc 4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo [1,5-*a*] pyrimidinyl- (2-yl hoặc 3-yl);

X là (C₆-C₁₀)aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R₁ là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh;

R₂ là độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, -Cl, -Br, -CH₃ hoặc -CN;

R₃ là độc lập tại mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂) alkyl, hoặc (C₁- C₁₂) alkoxy;

R₄ và R₅ độc lập là H, (C₁-C₉)alkyl, (C₄-C₁₂)xycloalkyl, hoặc R₄ và R₅ cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 5 đến 7 cạnh; với điều kiện là:

cả R₄ và R₅ đều không phải là H; và

ít nhất một trong số R₄ và R₅ độc lập hoặc vòng heteroxycloalkyl nói trên được tạo thành bởi R₄ và R₅ cùng nhau được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -CO₂H, -CO₂R₆, -CN, -OH, -CONR₇R₈, và -NR₇R₈; trong đó:

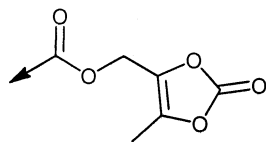
R₆ là (C₁-C₁₂) alkyl;

R₇ và R₈ độc lập là H, (C₁-C₁₂)alkyl, hoặc R₇ và R₈ cùng nhau tạo thành vòng

heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

R_9 là (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) xycloalkyl, pyrazolyl hoặc pyridyl; trong đó R_9 tùy ý được thế với 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-OH$, $-CN$, $-OR_{11}$, và $-NR_{11}R_{12}$; trong đó R_{11} và R_{12} có thể tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh,

R_{10} là R_{11} , $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl,



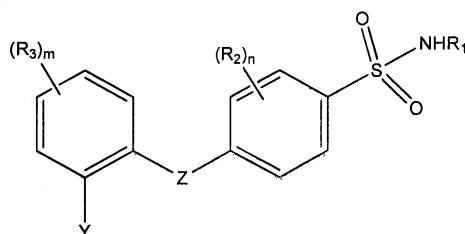
, $-COO-CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$; hoặc R_9 và R_{10} cùng tạo thành

piperazinon hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, và (C_1-C_8) alkoxy;

R_{11} và R_{12} độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl, tùy ý được thế bằng vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh; và

m và n độc lập là 1, 2, 3, hoặc 4.

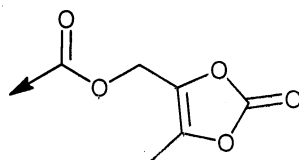
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



công thức (I')

là hợp chất trong đó:

R_{10} là R_{11} , (C_3-C_6) alkyl, (C_3-C_6) alkenyl, $-COR_{11}$, $-COOR_{11}$, SO_2R_{11} ,



5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4yl,

, $-COO-CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$;

hoặc R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperazinon hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOR_{11}$, $-CH_2-COOR_{11}$, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, và

(C₁-C₈)alkoxy; hoặc R₉ và R₁₀ cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl không được thể có 4 đến 8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được hợp nhất với heteroaryl có 5 cạnh; và trong đó tất cả các nhóm thế khác được định nghĩa như trong đoạn [0009] ở trên.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là pyridyl hoặc pyrimidyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là 1,2,4-thiadiazol-5-yl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₁ là thiadiazol-4-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₂ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F hoặc -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là -O-.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R₃ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó

R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -COOMe, -CONH₂, và -NH₂. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là metyl hoặc etyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng -COOH.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là H và R_9 là $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn được thế bằng -CONR₁₁R₁₂, và trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là H hoặc $(C_1-C_6)alkyl$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng -CONH₂. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là metyl và trong đó R_9 còn được thế bằng -CONH₂.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là -H, -COMe, COOEt. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là H hoặc -COMe. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là H.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -COOMe, -COOEt, -CH₂-COOH và NH₂. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -CH₂-COOH và -NH₂.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, và $-\text{NH}_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ và $-\text{NH}_2$.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là $-\text{X}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy chọn 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất là các công thức trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là $-\text{O}-$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, hoặc $-\text{Br}$. Theo một

phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là pyridyl hoặc pyrimidinyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là pyridyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_4 là H và R_5 là (C_1-C_9) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, và $-CONR_7R_8$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_6 là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng $-CO_2H$.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a] pyrimidinyl- (2-yl hoặc 3-yl). Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a] pyrimidin-3-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F hoặc -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là -O-.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là:

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,

axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic,

axit 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)pentanoic,

axit 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)
 picolinamido)butanoic,
 axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)
 picolinamido)propanoic,
 axit (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-
 clophenyl) picolinamido)propanoic,
 axit 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)
 picolinamido)axetic,
 axit (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-
 clophenyl) picolinamido)propanoic,
 axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-xyanophenoxy)-5-clophenyl)
 picolinamido)propanoic,
 axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2,5-diflophenoxy)-5-clophenyl)
 picolinamido)propanoic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)axetic,
 axit 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-
 clophenyl) propyl)amino)propanoic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)axetic,
 axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 piperidin-4-carboxylic,
 axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)propanoic,
 axit 4-amino-1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)
 propyl)piperidin-4-carboxylic,
 axit 2-amino-4-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl) phenoxy)
 phenyl) propyl)amino)butanoic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)axetic,
 axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy) phenyl)propyl)
 piperidin-3-carboxylic,

axit 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)phenyl)
 propyl)amino)axetic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)axetic,
 axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)propanoic,
 axit 3-((3-(5-clo-2-(2-xyano-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)propanoic,
 metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)
 propyl)amino)axetat,
 axit 3-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)-5-flophenyl)propyl)
 amino)propanoic,
 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)propanamit,
 axit 2-(N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)
 propyl)axetamido)axetic,
 axit 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-
 clophenyl) propyl)piperidin-4-yl)axetic,
 axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)propanoic,
 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)-N-metylaxetamit,
 5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-
 4-yl)benzensulfonamit,
 axit 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)
 propyl)piperidin-4-carboxylic,
 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-
 (thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 (etoxycacbonyl)amino)axetic,
 etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
 amino)axetat, hoặc

4-(2-(3-((1H-pyrazol-4-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit; hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hổ biến của chúng.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là:

axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

4-(2-(3-((1H-pyrazol-3-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)-N-metylaxetamit,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-(6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit,

isopentyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat,

isopropyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat,

metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetat,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)((pentyloxy)cacbonyl)amino)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-

(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
 5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,
 5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,
 2-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,
 axit 2-(alyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic,
 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit,
 axit 2-(but-2-yn-1-yl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic,
 axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,
 etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetat, hoặc
 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit;
 hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hữ biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là:

axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic,

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,
 axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic, hoặc
 axit 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)amino)propanoic;
 hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là:

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)((pentyloxy)carbonyl)amino)axetic, hoặc
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic;
 hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là:

axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic ,
 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic,
 axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic, hoặc
 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit;
 hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn hợp của chúng.

Trong ngữ cảnh sáng chế, tham chiếu đến phương pháp điều trị được hiểu là tham chiếu đến hợp chất và chế phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị như được định nghĩa dưới đây. Theo đó, các khía cạnh và phương án liên quan đến phương pháp điều trị là những khía cạnh và phương án liên quan đến hợp chất và chế phẩm để sử dụng theo ý nghĩa ở trên.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị đau thần kinh, bao gồm cung cấp đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị đau, bao gồm sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), làm chất ức chế kênh natri cổng điện áp. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà trong đó cơn đau là đau thần kinh, đau thụ thể hoặc đau do viêm. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó các kênh natri cổng điện áp là NaV1.7.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') và chất mang được dụng. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm là dược phẩm mà, trong đó dược phẩm phù hợp để dùng khu trú, theo đường miệng, dưới da hoặc tĩnh mạch.

Sáng chế mô tả phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị cơn đau cho đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm cung cấp cho đối tượng cần phòng ngừa hoặc điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'). Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó lượng có hiệu quả trị liệu có hiệu quả làm giảm cơn đau cho đối tượng, trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') cho thấy có sự giảm về phản ứng đau trong Thử nghiệm Formalin (ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2, hoặc cả hai) (xem Phần 5.1.2) với liều lượng nằm trong khoảng 0,1 mg/kg và 1.000 mg/kg, với liều lượng nằm trong khoảng 0,5mg/kg và 100mg/kg, với liều lượng nằm trong khoảng 1mg/kg và 50mg/kg, hoặc với liều lượng nằm trong khoảng 5mg/kg. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') được đề cập trong sáng chế này cho thấy có sự giảm về phản ứng đau trong Thử nghiệm Formalin (ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2, hoặc cả hai) đến mức ít nhất 10%, 20%, 30 %, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% hoặc 100%, hoặc trong khoảng giữa các dãy của bất kỳ tỷ lệ nào đã

đưa ra (ví dụ, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, hoặc 20-40%) so với đối chứng tá dược lỏng. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó cơn đau là cơn đau thụ thể, như là do chấn thương vật lý (ví dụ, vết cắt hoặc bấm tím của da bao gồm cả đau phẫu thuật hoặc đau răng, hoặc bỏng hóa chất hay bỏng nhiệt), viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm gân; đau viêm cơ mạc; đau thần kinh, chẳng hạn như liên quan với đột quỵ, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba, đau cơ xơ, hay bệnh thần kinh đau đớn chứng bệnh gây ra bởi thuốc; hoặc đau hỗn hợp (ví dụ, đau với cả hai thành phần đau thụ thể và đau thần kinh); đau nội tạng; đau đầu (ví dụ, chứng đau nửa đầu); hội chứng đau theo vùng hỗn hợp ("CRPS"); CRPS loại I; CRPS loại II; loạn dưỡng giao cảm phản xạ ("RSD"); loạn dưỡng thần kinh-mạch phản xạ; loạn dưỡng phản xạ; hội chứng đau duy trì giao cảm; chứng hỏa thống; chứng loãng xương sau chấn thương; hội chứng đau đa vùng; hội chứng tay vai; loạn dưỡng sau chấn thương; rối loạn chức năng tự trị; đau liên quan đến tự miễn; đau liên quan đến sung viêm; đau liên quan đến ung thư; đau chi ảo; hội chứng suy nhược mãn tính; đau hậu phẫu thuật; đau chấn thương tùy sống; cơn đau ở khu trung ương sau cơn đột quỵ; bệnh rễ thần kinh; chứng nhạy cảm với nhiệt độ, nhạy cảm với ánh sáng, thay đổi màu sắc cho da (dị giác); đau từ tình trạng sốt cao hoặc hạ thân nhiệt; và các tình trạng đau đớn khác (ví dụ, bệnh thần kinh bệnh tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba); đau mãn tính; đau cấp tính; đau từ u dây thần kinh, đau hoặc ngứa liên quan do rối loạn các kênh như đau thần kinh sợi nhỏ, chứng đỏ đau đầu chỉ được di truyền ("IEM"), hoặc bệnh Raynaud; hoặc bị ngứa từ nhiều nguồn gốc như ngứa dị ứng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt động của kênh natri cổng điện áp, trong đó phương pháp này gồm việc cho một tế bào biểu hiện kênh natri cổng điện áp tiếp xúc với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'). Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp, trong đó các kênh natri cổng điện áp là NaV1.7. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp, trong đó phương pháp dẫn đến ức chế kênh natri cổng điện áp.

Sáng chế mô tả phương pháp dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối

được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tiểu đường, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất là phương pháp nhằm làm giảm lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương của đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp nhằm làm giảm lượng hemoglobin được glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương của đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I'), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng.

Theo một phương án, đối tượng mắc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển.

Trong phương án khác, đối tượng mắc bệnh tiểu đường. Theo các phương án nhất định, bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường thai kỳ, bệnh tiểu đường tuýp 1, bệnh tiểu đường tuýp 2, hoặc bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn của người lớn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự thay đổi trong lượng thức ăn nạp vào ở mô hình tiêm streptozotocin ở chuột gây bệnh tiểu đường. Sự thay đổi trong lượng thức ăn nạp vào xảy ra ở nhóm điều trị tiểu đường với tá dược lỏng, nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm, và nhóm giả vờ. Nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm được nhận liều lượng là 60mg/kg/ngày hợp chất 49 trong 9 ngày. Điểm bắt đầu và kết thúc của thời gian điều trị được đánh dấu bằng một đường chấm.

Fig.2 thể hiện sự thay đổi trong mức độ glucoza đo ở mô hình tiêm streptozotocin ở chuột gây bệnh tiểu đường. Sự thay đổi nồng độ glucoza xảy ra ở nhóm điều trị bệnh tiểu đường với tá dược lỏng, nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm, và nhóm giả vờ. Nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm nhận được liều lượng là 60mg/kg/ ngày của hợp chất 49 trong 9 ngày. Điểm

bắt đầu và kết thúc của thời gian điều trị được đánh dấu bằng một đường chấm.

Fig.3 thể hiện sự thay đổi trong lượng nước nạp vào đo ở mô hình tiêm streptozotocin ở chuột gây bệnh tiểu đường. Sự thay đổi lượng nước được xảy ra ở nhóm điều trị bệnh tiểu đường với tá dược lỏng, nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm, và nhóm giả vờ. Nhóm điều trị bệnh tiểu đường với hợp chất thử nghiệm nhận được liều lượng là 60mg/kg/ngày của hợp chất 49 trong 9 ngày. Điểm bắt đầu và kết thúc của thời gian điều trị được đánh dấu bằng một đường chấm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

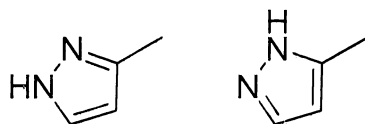
“Hợp chất” hoặc “hợp chất” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I'), hợp chất có công thức (Ia), hợp chất có công thức (I'a), hợp chất có công thức (Ib), hợp chất có công thức (Ic), hợp chất có công thức (Id), hợp chất được liệt kê trong Bảng 1, hợp chất được liệt kê trong Bảng 2, hoặc hợp chất được liệt kê trong Bảng 3.

“(Các) muối được dụng” dùng để chỉ một muối được điều chế từ axit hoặc bazơ được dụng không độc bao gồm axit và bazơ vô cơ và axit và bazơ hữu cơ. Các muối bổ sung bazơ được dụng thích hợp của hợp chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối kim loại được tạo thành từ nhôm, canxi, liti, magie, kali, natri, và kẽm hoặc các muối hữu cơ được tạo thành từ lysin, N, N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin), và procain. Các axit không độc thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit vô cơ và hữu cơ như axetic, alginic, anthranilic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etensulfonic, formic, fumaric, furoic, galacturonic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, hydrobromic, hydrocloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, propionic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, sulfuaric, axit tartaric, và axit p-toluensulfonic. Các axit không độc cụ thể bao gồm axit clohydric, axit hydrobromic, axit phosphoric, axit sulfuric và axit metansulfonic. Các chất khác được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này, xem ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, lần xuất bản lần thứ 18, Mack Publishing, Easton PA (1990) hoặc *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, lần xuất bản thứ 19, Mack Publishing, Easton PA (1995).

“Chất đồng phân lập thể” hoặc “dạng đồng phân lập thể” dùng để chỉ chất đồng phân lập thể của hợp chất mà gần như không có các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Ví dụ, hợp chất tinh sạch về mặt lập thể có một tâm không đối xứng sẽ gần như không có đồng phân đối quang đối diện của hợp chất. Hợp chất tinh sạch về mặt lập thể có hai tâm không đối xứng sẽ gần như không có các đồng phân không đối quang của hợp chất. Hợp chất tinh sạch về mặt lập thể điển hình chứa lớn hơn khoảng 80% trọng lượng là một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 20% trọng lượng là chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, lớn hơn khoảng 90% trọng lượng là một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 10% trọng lượng là chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, lớn hơn khoảng 95% trọng lượng là một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 5% trọng lượng là chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, hoặc lớn hơn khoảng 97% trọng lượng là một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 3% theo trọng lượng là một chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Hợp chất có thể có các tâm không đối xứng và có thể xuất hiện như chất triệt quang, đồng phân đối quang riêng lẻ hoặc đồng phân không đối quang riêng lẻ, và tổ hợp của chúng. Tất cả các dạng đồng phân này được đều nằm trong các phương án của sáng chế, bao gồm cả tổ hợp của chúng. Việc sử dụng các dạng tinh sạch về mặt lập thể của hợp chất này, cũng như việc sử dụng tổ hợp các dạng này, đều nằm trong các phương án được bộc lộ trong bản mô tả. Ví dụ, hỗn hợp gồm các lượng bằng nhau hoặc không bằng nhau của các chất đồng phân đối quang của hợp chất cụ thể có thể được sử dụng trong phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây. Các đồng phân này có thể được tổng hợp hoặc phân giải không đối xứng sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn như cột không đối xứng hoặc chất phân giải không đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, New York, 1962); và Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

“Chất hỗn biến” dùng để chỉ các dạng đồng phân của hợp chất mà ở trạng thái cân bằng với nhau. Nồng độ của dạng đồng phân sẽ phụ thuộc vào môi trường của hợp chất được tìm thấy và có thể khác nhau tùy thuộc vào, ví dụ, hợp chất này là chất rắn hay là dung dịch hữu cơ hoặc dung dịch nước. Ví dụ, trong dung dịch nước, pyrazol có

thể có các dạng đồng phân sau đây, chúng được gọi là chất hỗ biến của nhau:



Như đã được hiểu rõ bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, một loạt các nhóm chức năng và cấu trúc khác nhau có thể biểu hiện hiện tượng hỗ biến và tất cả các chất hỗ biến của hợp chất được đề cập ở đây đều nằm trong phạm vi bộ lọc của sáng chế.

Nhóm "aryl" là một nhóm vòng cacbon thơm chứa từ 6-14 nguyên tử cacbon có một vòng (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ, naphtyl hoặc anthryl). Theo một số phương án, nhóm aryl gồm 6-14 nguyên tử cacbon, và ở các nhóm khác là 6-12 hoặc thậm chí 6-10 nguyên tử cacbon trong phần vòng của các nhóm. Các aryl cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl và các chất tương tự.

Nhóm "heteroaryl" là một hệ thống vòng aryl có 1-4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng, trong đó phần còn lại của nguyên tử là nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa 5-6 nguyên tử vòng, và các nhóm khác có 6-9 hoặc thậm chí 6-10 nguyên tử trong phần vòng của nhóm. Các nguyên tử khác loại thích hợp bao gồm ôxy, lưu huỳnh và nitơ. Theo các phương án nhất định, hệ thống vòng heteroaryl là một vòng hoặc hai vòng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như nhóm pyrolin, pyrazolin, imidazolin, triazolin, tetrazolin, oxazolin, isoxazolin, thiazolin, isothiazolin, thiadiazolin (ví dụ, 1,2,4-thiadiazolin), pyrolin, pyridyl, pyridazin, pyrimidinylin, pyrazinin, thiophenin, benzothiophenin, furanin, benzophuranin, indolin, azaindolin (ví dụ, pyrolopyridyl hoặc 1H-pyrolo [2,3-b] pyridyl), indazolin, benzimidazolin (ví dụ, 1H-benzo [d] imidazolin), imidazopyridyl, nhóm pyrazolopyridyl, triazolopyridyl, benzotriazolin, benzoxazolin, benzothiazolin, benzothiadiazon, isoxazon pyridyl, thianaphthalenin, purinin, xanthinin, adeninin, guaninin, quinolinin, isoquinolinin, tetrahydroquinolinin, quinoxalinin, và quinazolinin.

"Chất dị vòng thơm hoặc không no một phần" là một hệ thống vòng thơm hoặc không no một phần có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng trong hệ thống vòng thơm khác loại, trong đó phần còn lại của nguyên tử là nguyên tử cacbon.

Nếu "chất dị vòng thơm hoặc không no một phần" là chất dị vòng thơm, thì chất dị vòng thơm là "heteroaryl" như xác định ở trên. Theo một phương án, chất dị vòng thơm hoặc không no một phần là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về chất dị vòng không no một phần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như nhóm 2,5-dihydro-1H-pyrolin, 2,5-dihydrofuranin, 2,5-dihydrothiophenin, 4,5-dihydrooxazolin, 4,5-dihydrothiazolin, 4,5-dihydro-1H-imidazolin, 4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazolin, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, và 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl.

Nhóm "heteroxycloalkyl" là xycloalkyl không thơm trong đó 1 đến 4 nguyên tử cacbon vòng được thay thế độc lập với nguyên tử khác loại từ nhóm chỉ bao gồm O, S và N. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinin, pyrrolidinin, piperazinin, (1,4) -dioxanin, và (1,3) -dioxolan. Heteroxycloalkyl cũng có thể được gắn tại bất kỳ nguyên tử vòng nào (tức là, tại bất kỳ nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại của vòng dị vòng). Theo một phương án, các heteroxycloalkyl là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc 4 đến 8 cạnh.

Nhóm "alkyl" là hydrocacbon mạch thẳng no hoặc phân nhánh không vòng, ví dụ, có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 1-9 nguyên tử cacbon, 1-6 nguyên tử cacbon, 1-4 nguyên tử cacbon, hoặc 2-6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl bao gồm metyl, -etyl, -n-propyl, -n-butyl, -n-pentyl và n-hexyl; trong khi alkyl phân nhánh bao gồm -isopropyl, -sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,3-dimetylbutyl và chất tương tự khác.

Nhóm "alkenyl" là hydrocacbon mạch thẳng không no một phần hoặc phân nhánh không vòng, ví dụ, có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 3 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 3 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl bao gồm alyl, propenyl và chất tương tự khác.

Nhóm "alkynyl" là hydrocacbon mạch thẳng không no một phần hoặc phân nhánh không vòng, ví dụ, có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 4 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 3 nguyên tử cacbon. Nhóm alkynyl bao gồm propynyl, butyl và chất tương tự khác.

Nhóm "xycloalkyl" là nhóm alkyl vòng no từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon có một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ hoặc vòng liên kết bắc cầu. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh vòng, trong khi ở các phương án khác khoảng

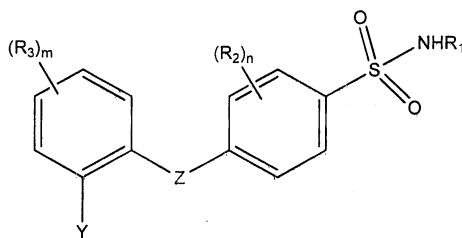
số lượng nguyên tử cacbon vòng, ví dụ, 3 đến 5, 3 đến 6, hoặc 3 đến 7. Nhóm xycloalkyl này bao gồm, bằng cách lấy ví dụ, cấu trúc vòng đơn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, và tương tự, hoặc các cấu trúc đa vòng hoặc liên kết bắc cầu như adamantyl và dạng tương tự.

"Đối tượng cần điều trị" dùng để chỉ động vật có vú (ví dụ, con người, chó, ngựa, hoặc mèo) đang cần điều trị với bất kỳ phương pháp nào được đề cập ở đây. Theo một phương án, đối tượng là một bệnh nhân.

"Người lớn" dùng để chỉ một người ở độ tuổi trên 30.

Hợp chất

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



Công thức (I)

hoặc một muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng, trong đó:

Z là -O- hoặc -S-;

Y là $-X-C(=O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$, hoặc 4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo [1,5-a] pyrimidinyl- (2-yl hoặc 3-yl);

X là (C₆-C₁₀) aryl hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh;

R₁ là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh;

R₂ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, -Cl, -Br, -CH₃ hoặc -CN;

R₃ độc lập tại mỗi lần xuất hiện là -H, F, Cl, Br, CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alkyl, hoặc (C₁-C₁₂) alkoxy;

R₄ và R₅ độc lập là H, (C₁-C₉)alkyl, (C₄-C₁₂)xycloalkyl, hoặc R₄ và R₅ cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh; với điều kiện là:

cả R₄ và R₅ đều không phải là H; và

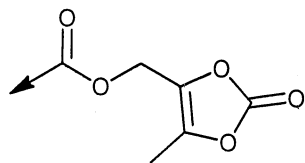
ít nhất một trong số R_4 và R_5 độc lập hoặc vòng heteroxycloalkyl nói trên được tạo thành bởi R_4 và R_5 cùng nhau được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, và $-\text{NR}_7\text{R}_8$; trong đó:

R_6 là $(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyl}$;

R_7 và R_8 độc lập là H, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{ alkyl}$, hoặc R_7 và R_8 cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4- đến 7 cạnh;

R_9 là $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{ alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{xycloalkyl}$, pyrazolyl hoặc pyridinyl; trong đó R_9 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{11}$, và $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$; trong đó R_{11} và R_{12} có thể tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh

R_{10} là R_{11} , $-\text{COR}_{11}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl,



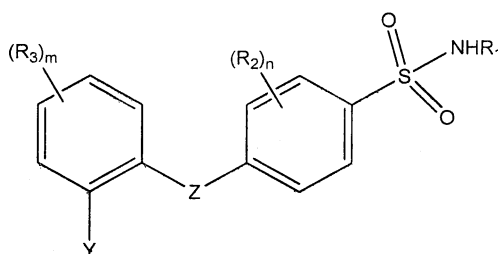
, $-\text{COO-CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$; hoặc R_9 và R_{10} cùng nhau tạo

thành piperazinon hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8- cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{-COOR}_{11}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, và $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkoxy}$;

R_{11} và R_{12} độc lập là H hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{ alkyl}$, tùy ý được thế bằng vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh; và

m và n là độc lập là 1, 2, 3, hoặc 4.

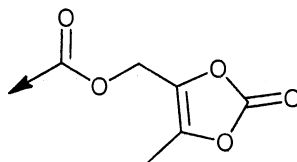
Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I'):



công thức (I')

là hợp chất trong đó:

R_{10} là R_{11} , $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkynyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkenyl}$, $-\text{COR}_{11}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$,



5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl,

, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$;

hoặc R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperazinon hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl nói trên được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{11}$, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, và $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkoxy}$; hoặc R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl không được thế có 4 đến 8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được hợp nhất với heteroaryl có 5 cạnh; và trong đó tất cả các nhóm thế khác được định nghĩa như trong đoạn [0082] nói trên.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là $-(\text{CH}_2)_3-\text{NR}_9\text{R}_{10}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiadiazol-4-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{F}$ hoặc Cl .

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức

(I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là $-O-$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-H$, $-F$, $-Cl$, hoặc $-Br$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là $-H$ hoặc $-Cl$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là $-Cl$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là $(C_1 - C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOMe$, $-CONH_2$, và $-NH_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là metyl hoặc etyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng $-COOH$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là H và R_9 là $(C_1 - C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn được thế bằng $-CONR_{11}R_{12}$, và trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là H hoặc $(C_1 - C_6)alkyl$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng R_{10} . Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 là metyl và trong đó R_9 còn được thế bởi $-CONH_2$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là $-H$, $-COMe$, $COOEt$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là $-H$ hoặc $-COMe$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_{10} là $-H$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là

hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, và $-\text{NH}_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4-8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, và $-\text{NH}_2$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{COOEt}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOMe}$, $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, và $-\text{NH}_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, và $-\text{NH}_2$.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là $-\text{X}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_2 là độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là

hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là -O.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là pyridyl hoặc pyrimidinyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó X là pyridyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_4 là H và R_5 là (C_1-C_9) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, và $-CONR_7R_8$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_6 là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng $-CO_2H$.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-(2-yl hoặc 3-yl). Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazonl-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_2 là độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F hoặc -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó n là 2.

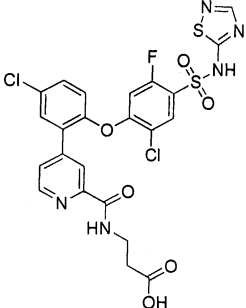
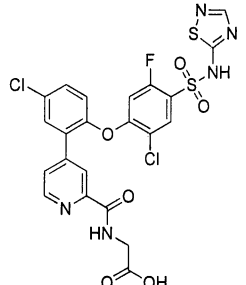
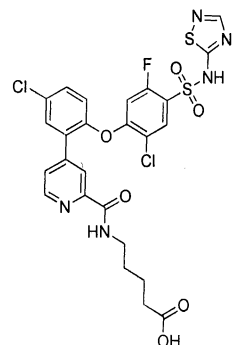
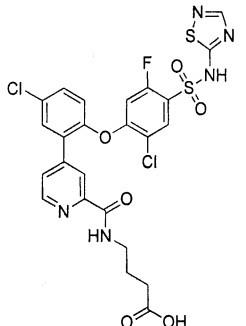
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó Z là -O-.

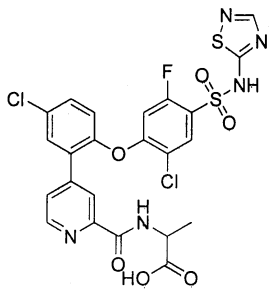
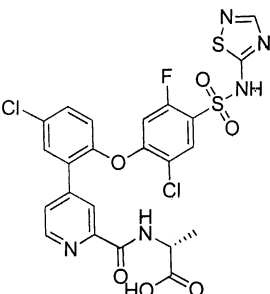
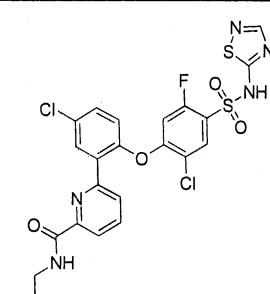
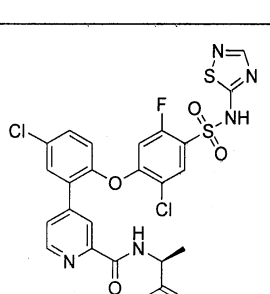
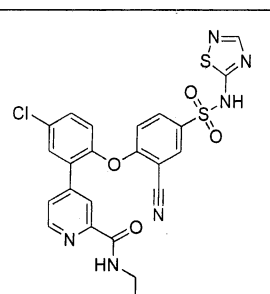
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

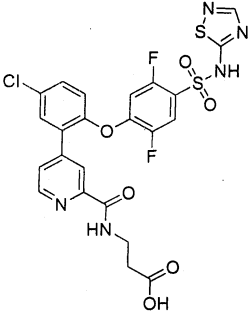
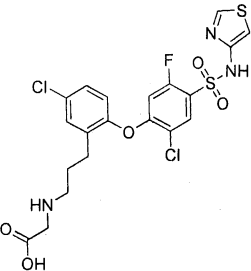
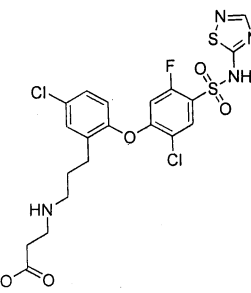
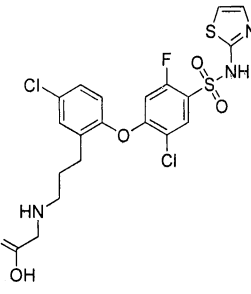
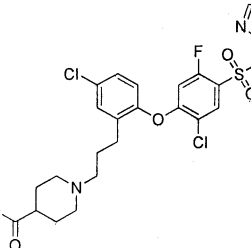
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm hợp chất trong Bảng 1 hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn hợp của chúng.

Bảng 1

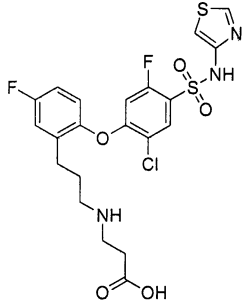
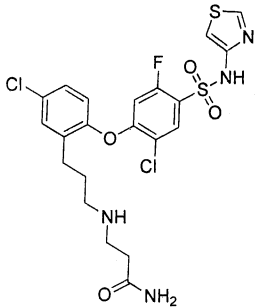
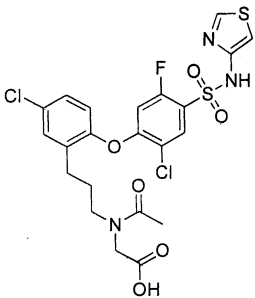
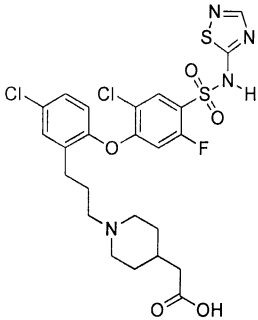
Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
1		axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic
2		axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic
3		axit 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)pentanoic
4		axit 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)butanoic

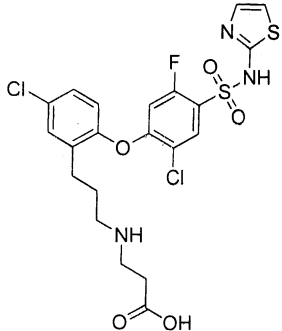
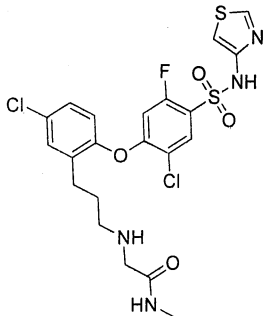
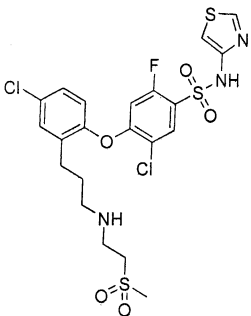
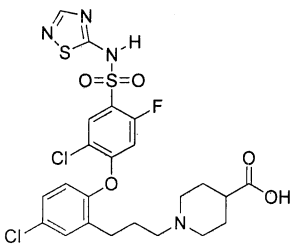
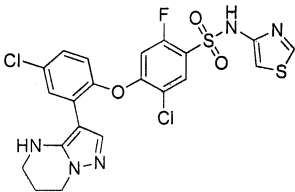
Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
5		axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic
6		axit (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic
7		axit 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic
8		axit (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic
9		axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-xyanophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
10		axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2,5-diflophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic
11		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
12		axit 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)amino)propanoic
13		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
14		axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidine-4-carboxylic

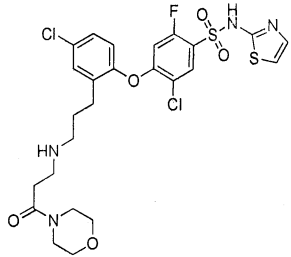
Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
15		axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic
16		axit 4-amino-1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-4-carboxylic
17		axit 2-amino-4-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)butanoic
18		axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
19		axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-3-carboxylic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
20		axit 2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-chloro-5-flophenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
21		axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
22		axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic
23		axit 3-((3-(5-clo-2-(2-xyano-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic
24		metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
25		axit 3-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)-5-flophenyl)propyl)amino)propanoic
26		3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanamit
27		axit 2-(N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)axetamido)axetic
28		axit 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)piperidin-4-yl)axetic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
29		axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic
30		2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)-N-metylaxetamit
31		5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit
32		axit 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)piperidin-4-carboxylic
33		5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

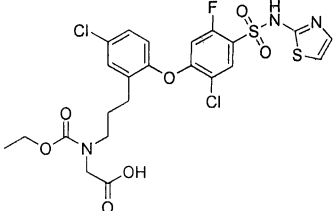
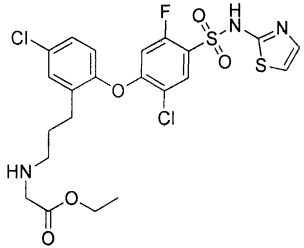
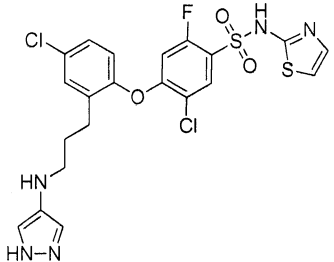
* Tên hóa học được tạo ra tự động bởi ChemDraw Ultra, phiên bản 12.0.

Hợp chất biết trước	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
41		5-clo-4-(4-clo-2-(3-((3-morpholino-3-oxopropyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

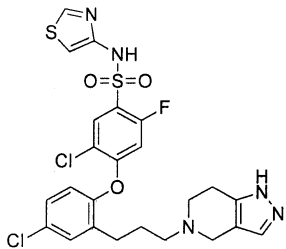
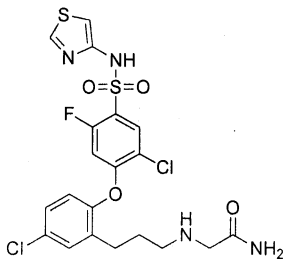
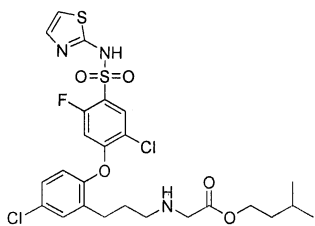
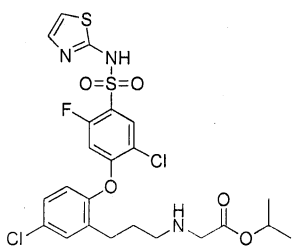
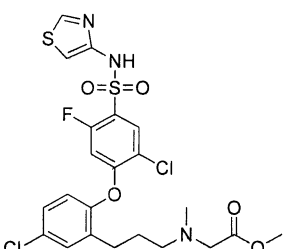
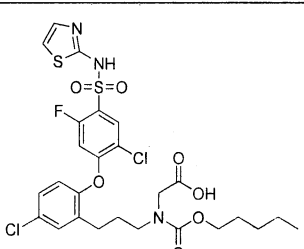
* Tên hóa học được tạo ra tự động bởi ChemDraw Ultra, phiên bản 12.0.

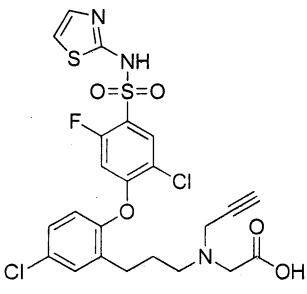
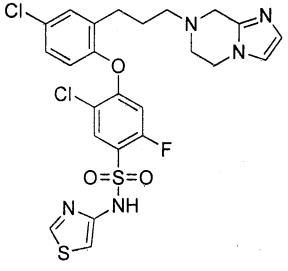
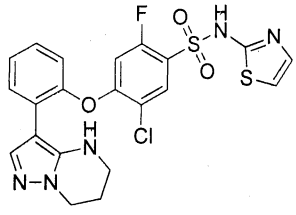
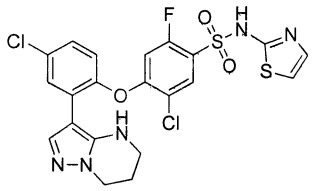
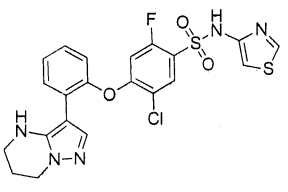
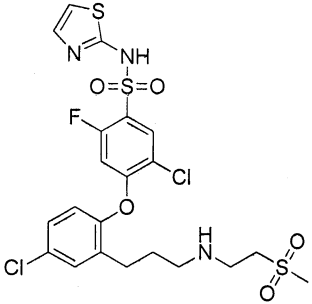
Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất được chọn từ các nhóm chỉ gồm hợp chất trong Bảng 3 hoặc muối được dùng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn hợp của chúng.

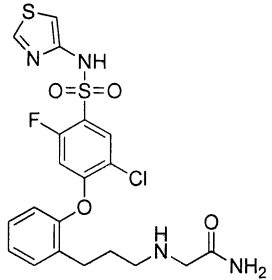
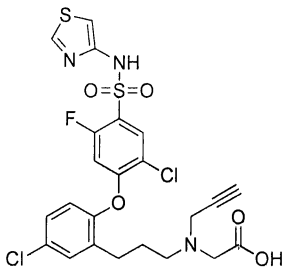
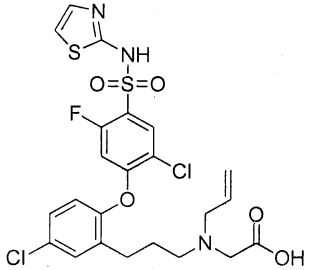
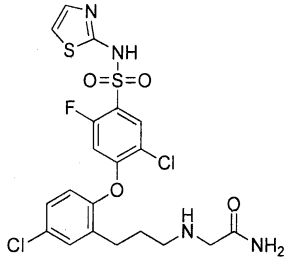
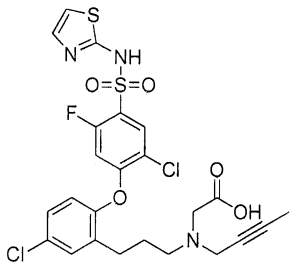
Bảng 3

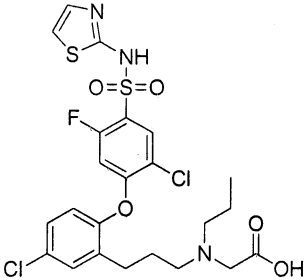
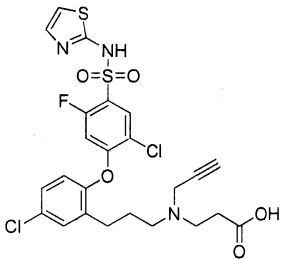
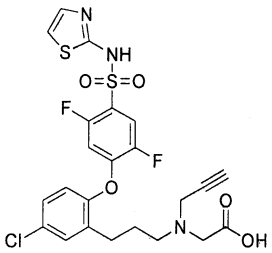
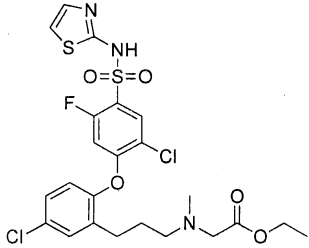
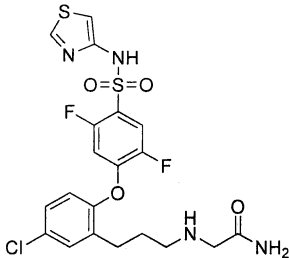
Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
34		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(ethoxycarbonyl)amino) axetic
35		ethyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat
42		4-(2-(3-((1H-pyrazol-4-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
43		axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic
44		5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(methylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit
45		4-(2-(3-((1H-pyrazol-3-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit
46		2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)-N-metylaxetamit
47		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
48		5-chloro-4-(4-chloro-2-(3-(6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridyl-5(4H)-yl)propyl)phenoxy)-2-fluoro-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamid
49		2-((3-(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamid
50		isopentyl 2-((3-(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat
51		isopropyl 2-((3-(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat
52		metyl 2-((3-(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl amino)axetat
53		axit 2-((3-(5-chloro-2-(2-chloro-5-fluoro-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)((pentyloxy) cacbonyl)amino)axetic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
54		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl) sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl) amino)axetic
55		5-clo-4-(4-clo-2-(3-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a] pyrazin-7(8H)-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit
56		5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit
57		5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit
58		5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit
59		5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(methylsulfonyl)ethyl)amino) propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl) benzensulfonamit

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
60		2-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit
61		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic
62		axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic
63		2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit
64		axit 2-(but-2-yn-1-yl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic

Hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Tên hóa học*
65		axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic
66		axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic
67		axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic
68		etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetat
69		2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit

* Tên hóa học được tạo ra tự động bởi ChemDraw Ultra, phiên bản 12.0.

Theo mục đích của phần mô tả này, Bảng 1, Bảng 2 và Bảng 3 dùng để xác định rằng cấu trúc cụ thể đi cùng với một tên cụ thể. Bất cứ khi nào một tên cụ thể

được nêu lại trong phần mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ, cấu trúc hóa học đi cùng với tên cụ thể này sẽ là cấu trúc được xác định trong Bảng 1 và 2, hoặc Bảng 3.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamit)axetic,

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamit)propanoic,

axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic, hoặc

axit 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)amino)propanoic;

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)((pentyloxy)cacbonyl)amino)axetic, hoặc

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic;

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit,

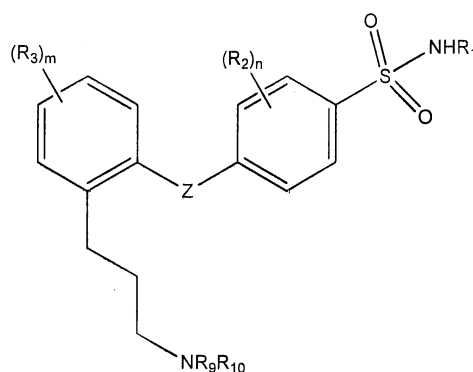
axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic, hoặc

2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetamit;

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hữ biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I') là hợp chất trong đó hợp chất là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) amino)axetamit, hoặc axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hữ biến của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



công thức (Ia)

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hữ biến của chúng, trong đó:

Z là -O hoặc -S;

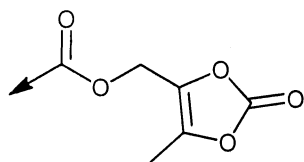
R₁ là chất dị vòng thơm hoặc không no một phân có 5 hoặc 6 cạnh;

R₂ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, Cl, Br, -CH₃ hoặc -CN;

R₃ độc lập tại mỗi xuất hiện -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alkyl, hoặc (C₁-C₁₂)alkoxy;

R₉ là (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)xycloalkyl, pyrazolin hoặc pyridinyl; trong đó R₉ còn tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -COOR₁₁, -CONR₁₁R₁₂, -SO₂R₁₁, -SO₂NR₁₁R₁₂, -OH, -CN, -OR₁₁, và -NR₁₁R₁₂; trong đó R₁₁ và R₁₂ có thể tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

R₁₀ là R₁₁, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁, 5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl,



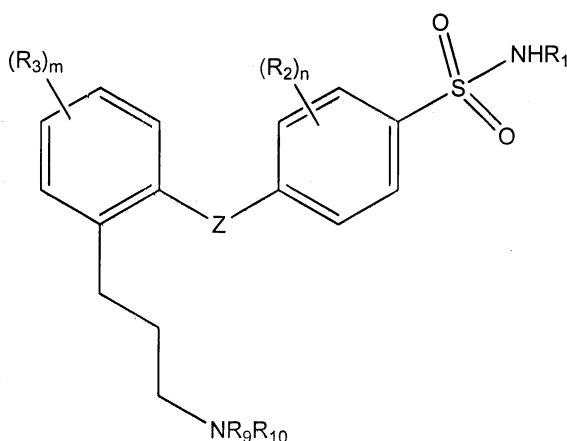
, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; hoặc R₉ và R₁₀ cùng nhau tạo

thành piperazinon hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, và (C₁-C₈)alkoxy;

R₁₁ và R₁₂ độc lập là H hoặc (C₁-C₆) alkyl, tùy ý được thế bằng vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh; và

m và n có giá trị 1, 2, 3, hoặc 4.

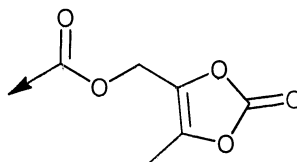
Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (I'a):



công thức (I'a)

trong đó:

R₁₀ là R₁₁, (C₃-C₆)alkynyl, (C₃-C₆)alkenyl, -COR₁₁, -COOR₁₁, -SO₂R₁₁,



5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl,

, -COO-CH(CH₃)OCOCH(CH₃)₂; hoặc R₉ và R₁₀ cùng nhau tạo thành piperazinon hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -COOH, -COOR₁₁, -CH₂-COOR₁₁, -OH, -NH₂, -CN, và (C₁-C₈)alkoxy; hoặc R₉ và R₁₀ cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh không được thế, trong đó vòng heteroxycloalkyl này hợp nhất với heteroaryl có 5 cạnh; và trong đó tất cả các nhóm

thể khác được định nghĩa ở đoạn [00131] nói trên.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh thơm, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O, và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_1 là thiadiazol-4-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F hoặc -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó Z là -O-.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 là $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOMe$, $-CONH_2$, và $-NH_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 là metyl hoặc etyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng $-COOH$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_{10} là H và R_9 là $(C_1-C_6)alkyl$; trong đó R_9 còn được thế bằng $-CONR_{11}R_{12}$, và trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là -H hoặc $(C_1-C_6)alkyl$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 còn được thế bằng $-CONH_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 là metyl và trong đó R_9 còn được thế bằng $-CONH_2$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_{10} là -H, $-COMe$, $COOEt$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_{10} là -H hoặc $-COMe$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_{10} là -H.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, và $-NH_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm $-COOH$, $-CH_2-COOH$, và $-NH_2$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-COOMe$, $-CH_2-COOEt$, và $-NH_2$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) là hợp chất trong đó R_9 và R_{10} cùng nhau tạo thành piperidin được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm -

COOH, -CH₂-COOH, và -NH₂.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) được chọn từ nhóm gồm:

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetic,

axit 3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)-5-clophenyl)propyl)amino)propanoic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetic,

axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-4-carboxylic,

axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)propanoic,

axit 4-amino-1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-4-carboxylic,

axit 2-amino-4-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)butanoic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetic,

axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-3-carboxylic,

axit 2-((3(2(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)phenyl)propyl)amin)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetic,

axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)propanoic,

axit 3-((3-(5-clo-2-(2-xyano-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

amin)propanoic,

metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)

propyl)amino)axetat,

axit 3-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)-5-flophenyl)propyl)

amino)propanoic,

3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

amino)propanamit,

axit 2-(N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)

propyl)axetamido)axetic,

axit 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-

clophenyl)propyl)piperidin-4-yl)axetic,

axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

amino)propanoic,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

amino)-N-metylaxetamit,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-

4-yl)benzensulfonamit,

axit 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)

propyl)piperidine-4-carboxylic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

(etoxycacbonyl)amino)axetic,

etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)

amino)axetat, và

4-(2-(3-((1H-pyrazol-4-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-2-

yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗn biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) được chọn từ nhóm gồm:

etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
(metyl)amino)axetat,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metyl)amino)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
((1-(isobutyryloxy)ethoxy)cacbonyl)amin)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
(((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)cacbonyl)amino)axetic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)
benzensulfonamit, và

5-clo-4-(4-clo-2-(3-((3-morpholino-3-oxopropyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-
(thiazol-2-yl) benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hữ biến của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a)
được chọn từ nhóm gồm:

axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
amin)propanoic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-
4-yl)benzensulfonamit,

4-(2-(3-((1H-pyrazol-3-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)
benzensulfonamit,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
amino)-N-metylaxetamit,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)
(metyl)amino)axetic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-(6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridyl-5(4H)-yl)propyl)
phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

isopentyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)

propyl)amino)axetat,

isopropyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat,

metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) (metyl)amino)axetat,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) ((pentyl)oxy)carbonyl)amino)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) (prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit,

5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

2-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetamit,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) (prop-2-yn-1-yl)amino)axetic,

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) amino)axetamit,

axit 2-(but-2-yn-1-yl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic,

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) (propyl)amino)axetic,

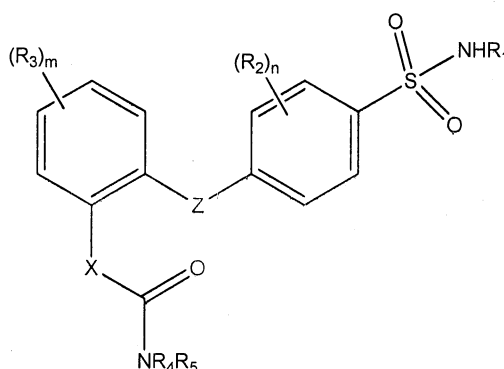
etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) (metyl)amino)axetat, và

2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) amin)axetamit;

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (I'a) được chọn từ nhóm gồm 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)axetic, axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hổ biến của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (Ib):



công thức (Ib)

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hổ biến của chúng, trong đó:

Z là -O hoặc -S;

X là (C₆-C₁₀)aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R₁ là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh;

R₂ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, -Cl, -Br, -CH₃ hoặc -CN;

R₃ độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -CN, (C₁-C₁₂)alkyl, hoặc (C₁-C₁₂)alkoxy;

R₄ và R₅ độc lập là -H, (C₁-C₉)alkyl, (C₄-C₁₂)xycloalkyl, hoặc R₄ và R₅ cùng nhau tạo thành vòng heteroalkyl có từ 5 đến 7 cạnh; với điều kiện là:

cả R₄ và R₅ đều không phải là H; và

ít nhất một trong số R₄ và R₅ độc lập hoặc vòng heteroxycloalkyl nói trên được tạo thành bởi R₄ và R₅ cùng nhau được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ

nhóm chỉ bao gồm $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, và $-\text{NR}_7\text{R}_8$; trong đó:

R_6 là $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl;

R_7 và R_8 độc lập là H, $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl, hoặc R_7 và R_8 cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4- đến 7- cạnh; và

m và n độc lập là 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm chỉ bao gồm N, O, và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{F}$ hoặc $-\text{Cl}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó Z là $-\text{O}-$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{Br}$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_3 là $-\text{H}$ hoặc $-\text{Cl}$. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_3 là $-\text{Cl}$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó X là pyridyl hoặc pyrimidinyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó X là pyridyl.

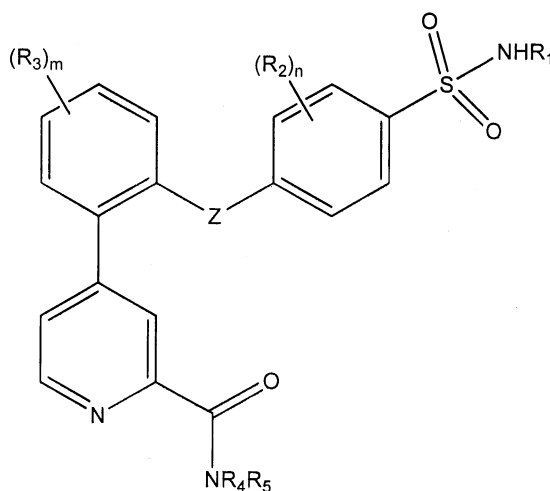
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_4 là H và R_5 là (C_1-C_9) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc etyl, được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, and $-CONR_7R_8$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_6 là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ib) là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc etyl, được thế bằng $-CO_2H$.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (Ic):



công thức (Ic)

hoặc muối được dụng, dạng đồng phân lập thể hoặc đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó:

Z là -O hoặc -S;

R_1 là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh;

R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, -Cl, -Br, -CH₃ hoặc -CN;

R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, $(C_1-C_{12})alkyl$, hoặc $(C_1-C_{12})alkoxy$;

R_4 và R_5 độc lập là H , $(C_1-C_9)alkyl$, $(C_4-C_{12})xycloalkyl$, hoặc R_4 và R_5 cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh; với điều kiện là:

cả R_4 và R_5 đều không phải là H ; và

ít nhất một trong R_4 và R_5 độc lập hoặc vòng heteroxycloalkyl này được tạo thành bởi R_4 và R_5 cùng nhau được thể bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, $-CN$, $-OH$, $-CONR_7R_8$, và $-NR_7R_8$; trong đó:

R_6 là $(C_1-C_{12}) alkyl$;

R_7 và R_8 độc lập là H , $(C_1-C_{12}) alkyl$, hoặc R_7 và R_8 cùng nhau tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4- đến 7- cạnh; và

m và n độc lập là 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ các nhóm gồm N, O, và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_1 là thiazonllyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là $-F$ hoặc $-Cl$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó Z

là -O-.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó X là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó X là pyridyl hoặc pyridinyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó X là pyridyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_4 là H và R_5 là (C_1-C_9) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm chỉ bao gồm $-CO_2H$, $-CO_2R_6$, và $-CONR_7R_8$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_6 là (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) là hợp chất trong đó R_5 là methyl hoặc ethyl, được thế bằng $-CO_2H$.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ic) được lựa chọn từ các nhóm gồm:

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,

axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamide)axetic,

axit 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)pentanoic,

axit 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)butanoic,

axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,

axit (R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,

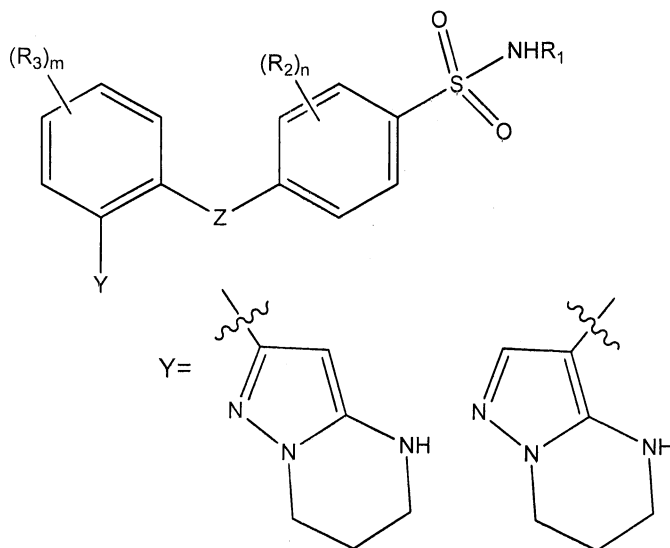
axit (S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic,

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-xyanophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic, và

axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2,5-diflophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic;

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hỗn biến của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (Id):



công thức (Id)

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng, trong đó:

Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-(2-yl hoặc 3-yl);

Z là -O- hoặc -S-;

R_1 là chất dị vòng thơm hoặc không no một phần có 5 hoặc 6 cạnh;

R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F, Cl, Br, CH_3 hoặc -CN;

R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl, -Br, - CF_3 , - OCF_3 , -CN, (C_1-C_{12}) alkyl, hoặc (C_1-C_{12}) alkoxy; và

m và n độc lập là 1,2,3 hoặc 4

Theo một phương án nhất định, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-(2-yl hoặc 3-yl). Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó Y là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*] pyrimidin-3-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh, với 1-3 nguyên tử khác loại được lựa chọn độc lập từ các nhóm gồm N, O, và S.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là chất dị vòng thơm có 5 cạnh với 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ và tùy ý 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl, isothiazolyl, của thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là thiazolyl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_1 là 1,2,4-thiadiazol-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -F hoặc -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó n là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó n là 2.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó Z là -O.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện là -H, -F, -Cl hoặc -Br. Theo một phương án cụ thể, hợp

chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_3 là -H hoặc -Cl. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó R_3 là -Cl.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó m là 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là hợp chất trong đó m là 1.

Theo một phương án cụ thể, các chất có công thức (Id) là hợp chất là

5-clo-4(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4 -yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Id) là:

5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N(thiazol-2-yl)benzensulfonamit,

5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit, hoặc là

5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit;

hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân lập thể hoặc hỗn hợp của chúng.

Cũng cần lưu ý rằng hợp chất được đề cập trong sáng chế này có thể chứa một lượng đồng vị nguyên tử không tự nhiên ở một hoặc nhiều nguyên tử. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như triti (^3H), iot-125 (^{125}I), lưu huỳnh 35 (^{35}S), hoặc cacbon-14 (^{14}C), hoặc có thể được làm giàu đồng vị, chẳng hạn như với đơteri (^2H), cacbon-13 (^{13}C), hoặc nitơ-15 (^{15}N). Như được sử dụng phần mô tả này, "đồng vị được làm giàu" là hợp chất được làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "làm giàu đồng vị" dùng để chỉ nguyên tử có thành phần đồng vị khác với thành phần đồng vị tự nhiên của nguyên tử đó. "được làm giàu đồng vị" cũng dùng để chỉ hợp chất có ít nhất một nguyên tử có thành phần đồng vị khác với thành phần đồng vị tự nhiên của nguyên tử đó. Thuật ngữ "thành phần đồng vị" dùng để chỉ hàm lượng đồng vị của một nguyên tử. Hợp chất được đánh dấu phóng xạ và được làm giàu đồng vị có tác dụng như một tác nhân điều trị, ví dụ như tác nhân điều trị viêm nhiễm và ung thư; ví dụ, chất phản ứng dùng cho nghiên cứu, ví dụ, chất phản ứng cho thử

nghiệm liên kết; và tác nhân chẩn đoán, ví dụ chất tạo ảnh *in vivo*. Tất cả biến thể đồng vị của hợp chất được đề cập trong phần mô tả này, cho dù có phóng xạ hay không, đều nằm trong phạm vi của các phương án được đề cập. Theo một số phương án, đồng vị giàu của hợp chất có được đề cập đến, ví dụ, các đồng vị giàu là hợp chất đơteri, cacbon-13, hoặc nitơ-15 được làm giàu.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập điều biến các hoạt động của kênh ion natri, chẳng hạn như kênh ion natri cổng điện áp. Theo những phương án cụ thể hơn, kênh ion natri cổng điện áp là NaV1.7 (tiểu đơn vị anpha được mã hóa bởi mã gen người SCN9A).

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập làm giảm lượng ion natri qua NaV1.7 ít nhất khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% hoặc 100%, hoặc khoảng nằm giữa những tỉ lệ phần trăm được nêu (ví dụ 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, hoặc 20-40%) liên quan với kênh được kích hoạt khi không có mặt hợp chất.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập làm tê liệt phản ứng của NaV1.7 đối với sự thay đổi của điện thế màng do đó kênh đòi hỏi ít nhất 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc 100%, khoảng nằm giữa những tỉ lệ phần trăm được nêu (ví dụ 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, hoặc 20-40%) sự thay đổi về điện thế màng có thể được kích hoạt liên quan với kênh khi không có mặt hợp chất.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập ảnh hưởng đến kênh ion natri cổng điện áp, ví dụ NaV1.7 ở trong một hoặc các tình trạng sau: nghỉ ngơi (đóng), kích hoạt (mở), hoặc bất hoạt (đóng). Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập ảnh hưởng đến việc kích hoạt, bất hoạt hoặc khử bất hoạt các kênh ion natri cổng điện áp, ví dụ NaV1.7.

Theo một phương án nhất định, hợp chất được đề cập, điều biến NaV1.7 một cách riêng biệt, ví dụ, hợp chất điều biến NaV1.7 đến mức cao hơn ít nhất 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 250%, 500%, 750%, hoặc 1000% so với kênh ion natri cổng điện áp khác (như là NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8, và/hoặc NaV1.9), hoặc cao hơn đến khoảng mức độ nằm giữa những tỉ lệ phần trăm được nêu (ví dụ, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, hoặc

20-40%) so với kênh ion natri cổng điện áp khác.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập liên kết với NaV1.7 có ái lực cao hơn ít nhất 5 lần, 10 lần, 50 lần, 100 lần, 500 lần, hoặc 1000 lần so với khi liên kết với một trong số hoặc tất cả NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.8 và NaV1.9. Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập liên kết với trạng thái bất hoạt (đóng) của NaV1.7 với ái lực cao hơn ít nhất 5 lần, 10 lần, 50 lần, 100 lần, 500 lần, hoặc 1000 lần so với bất cứ trạng thái nào khác của NaV1.7, tức là, khử kích hoạt (đóng) và kích hoạt (mở).

Bất kỳ thử nghiệm nào đã biết bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để kiểm tra tác động của hợp chất được đề cập lên kênh ion natri cổng điện áp. Theo những phương án nhất định, thử nghiệm nuôi cấy tế bào được sử dụng, trong đó kênh ion natri cổng điện áp được biểu hiện tái tổ hợp trong tế bào được nuôi cấy. Theo một số phương án cụ thể hơn, các tiểu đơn vị anpha của kênh ion natri cổng điện áp được biểu hiện nhưng không có prôtein phụ nào được biểu hiện tái tổ hợp trong cùng một tế bào. Theo một phương án cụ thể, SCN9A và SCN9B1 và SCN9B2 cùng được đồng biểu hiện trong một tế bào. Theo những phương án khác, tiểu đơn vị anpha của kênh ion natri cổng điện áp được biểu hiện và ít nhất một prôtein phụ (ví dụ, tiểu đơn vị beta-) cùng được đồng biểu hiện trong một tế bào.

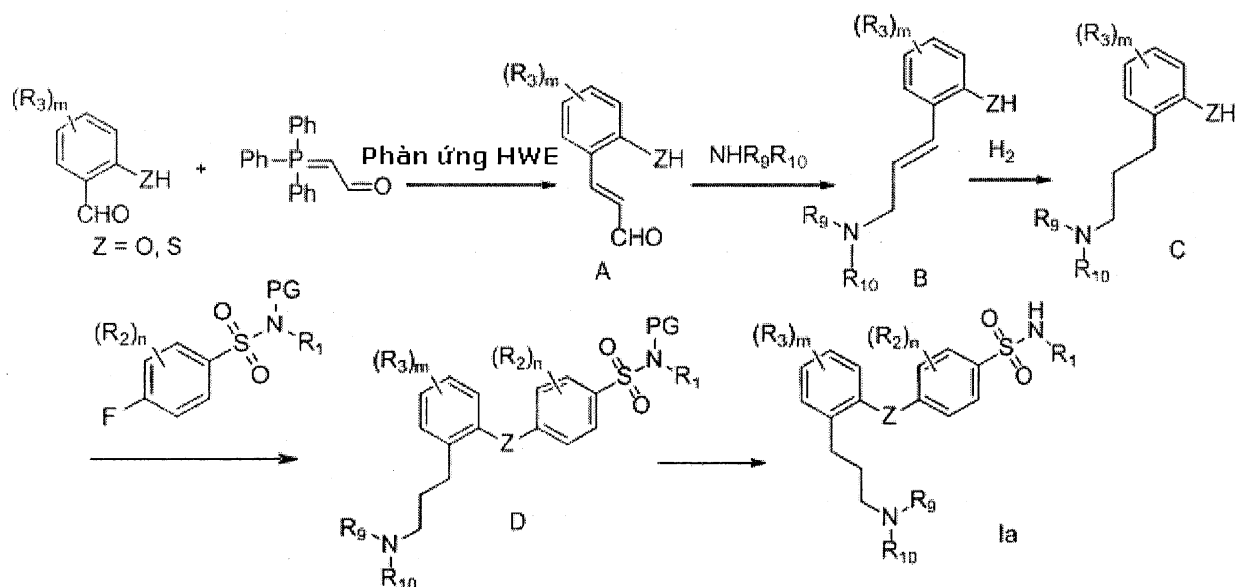
Theo một phương án nhất định, thử nghiệm điện thế màng FDSS có thể được tiến hành để kiểm tra hoạt động của kênh ion natri cổng điện áp (xem thêm tại Mục tựa đề "Thử nghiệm điện thế màng *In-Vitro*" dưới đây). Theo những phương án khác, dòng điện đi qua kênh ion natri cổng điện áp được thử nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp vá kẹp (xem thêm tại Mục tựa đề "Thử nghiệm vật lý điện Patchliner *In-Vitro*" dưới đây).

Phương pháp điều chế hợp chất

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc hợp chất có công thức (I'a) có thể được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp 1. R₃ được thế 2 hydroxybenzaldehyt hoặc 2-mercaptobenzaldehyt được cho phản ứng dưới điều kiện Horner-Wadsworth-Emmons ("Hwe") cùng với formylmetylen-triphenylphosphoran để tạo ra α,β aldehyt không no, chất trung gian A. Chất trung gian A được cho phản ứng với HNR₉R₁₀ dưới điều kiện amin hóa chất khử sử dụng, ví dụ, natri bohđrua, để tạo chất trung gian B. Chất trung

gian B sau đó được khử để tạo ra chất trung gian C sử dụng, ví dụ, hydro với sự có mặt của chất xúc tác kim loại, chẳng hạn như paladi trên cacbon. Chất trung gian C được cho phản ứng với phenylsulfonamit được thế flo, trong đó nitơ sulfonamit tùy ý được bảo vệ bởi nhóm ("PG"), chẳng hạn như tert-butoxycarbonin ("BOC") hoặc 2,4-dimetoxybenzin, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, để tạo ra chất trung gian D. Việc khử bảo vệ của nhóm sulfonamit của chất trung gian D bằng cách sử dụng, ví dụ, axit clohydric, tạo ra hợp chất có công thức (Ia) hoặc hợp chất có công thức (I'a).

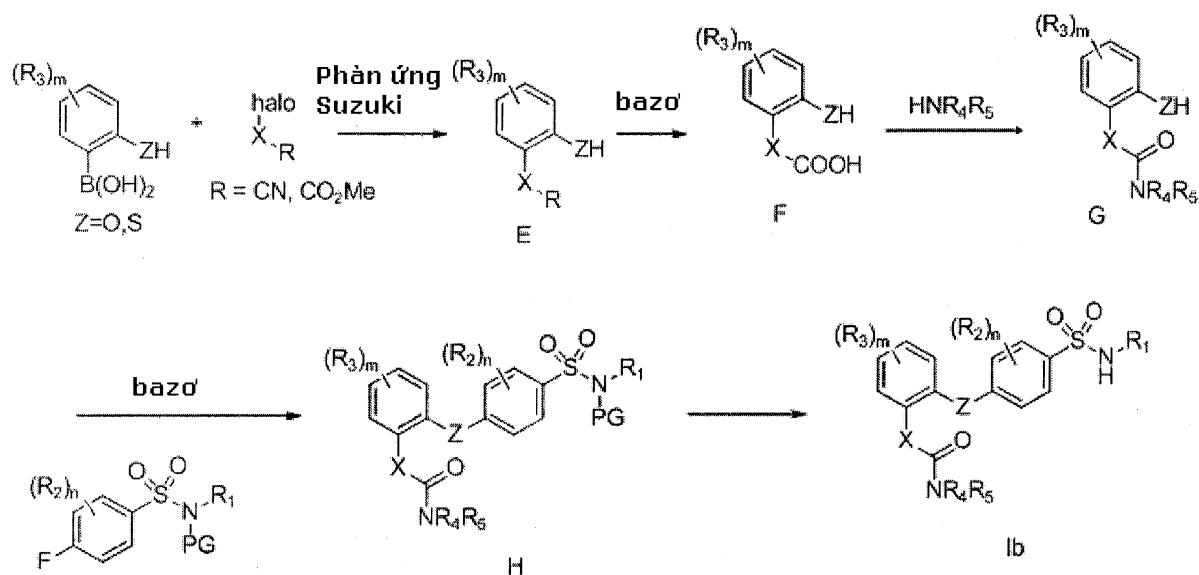
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức (Ib) có thể được điều chế theo Sơ đồ tổng hợp 2. Việc gắn đôi kiểu Suzuki giữa R₃ được thế axit 2-hydroxy-boric hoặc axit 2-mercapto-boric và dẫn xuất của X, trong đó X là, ví dụ, (C₆-C₁₀)aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, chẳng hạn như este 4-halo-picolonitril hoặc este 4-halo-picolinic (ví dụ, metyl picolinat), trong đó các nhóm thế halo là, ví dụ, nhóm thế clo hoặc brom, tạo ra chất trung gian E. Chất trung gian E được cho phản ứng với bazơ, chẳng hạn như kali hydroxit, tạo ra chất trung gian F. Chất trung gian F được cho phản ứng với NHR₄R₅ để tạo ra chất trung gian amit G sử dụng, ví dụ, 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide ("EDC") và 1-hydroxy-1H-benzotriazon ("HOBT"). Chất trung gian G được cho phản ứng với phenylsulfonamit được thế flo, trong đó nitơ sulfonamit tùy ý được bảo vệ bởi nhóm, như BOC hoặc 2,4-dimetoxybenzyl, với sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như kali cacbonat, để tạo ra chất trung gian H. Việc khử bảo vệ của nhóm sulfonamit của chất trung gian H bằng cách sử dụng, ví dụ, axit

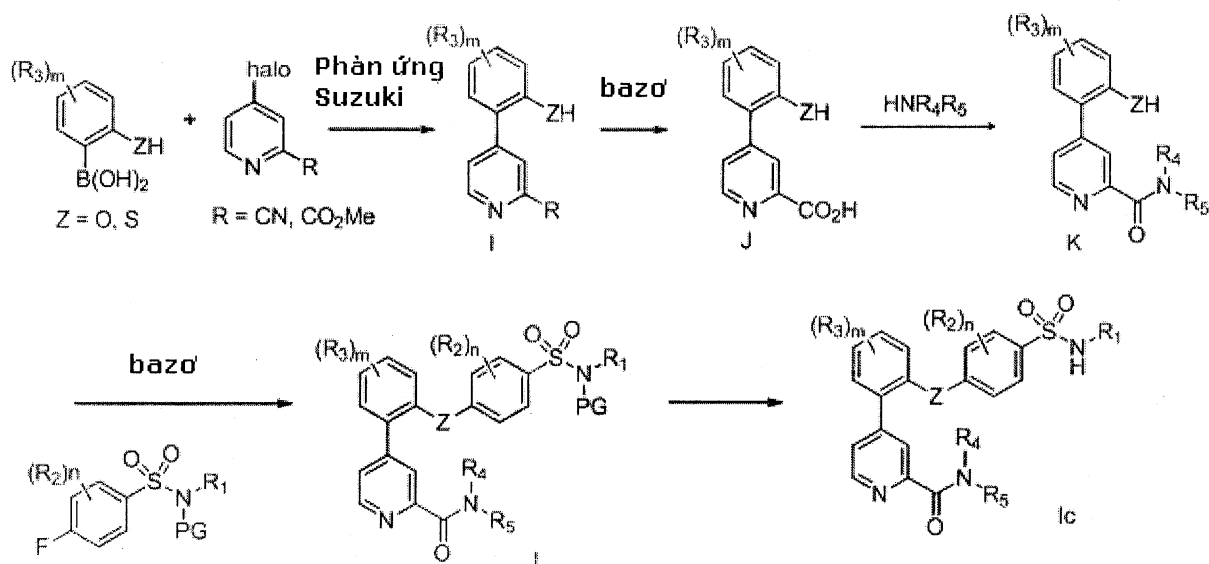
clohydric, tạo ra hợp chất có công thức (Ib).

Sơ đồ 2



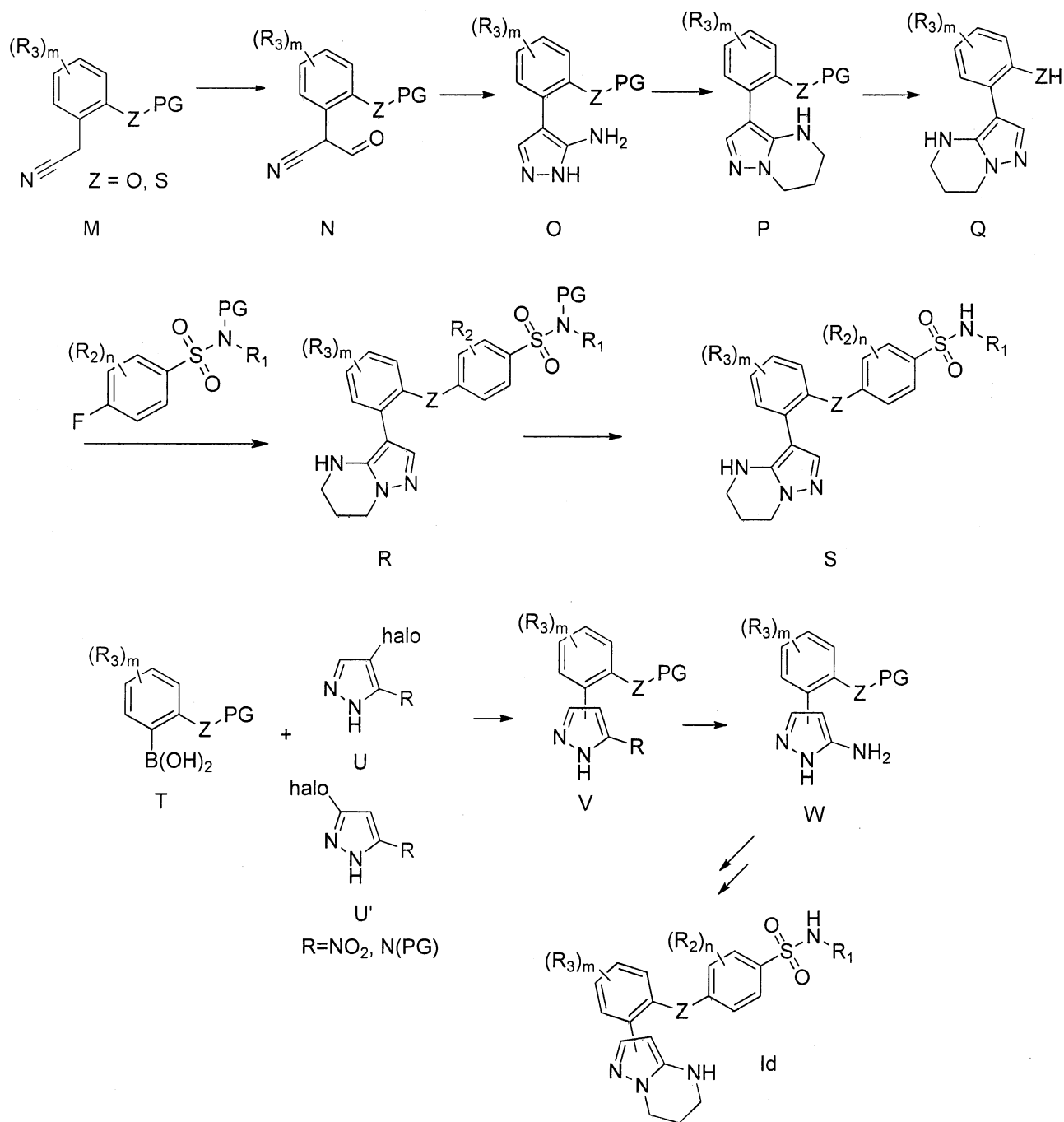
Hợp chất có công thức (Ic) có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp 3. Việc gắn đôi kiểu Suzuki giữa R_3 được thế axit 2-hydroxy-boric hoặc axit 2-mercapto-boric và dẫn xuất pyridin, như este 4-halo-picolinonitrile hoặc este 4-halo-picolinic (ví dụ, methyl picolinat), trong đó các nhóm thế halo là, ví dụ, nhóm thế clo hoặc brom, tạo ra chất trung gian I. Chất trung gian I được cho phản ứng với bazơ, chẳng hạn như kali hydroxit, tạo ra chất trung gian J. Chất trung gian J được cho phản ứng với NHR_4R_5 để tạo thành chất trung gian amit K sử dụng, ví dụ, EDC và HOBt. Chất trung gian K được cho phản ứng với phenylsulfonamid được thế flo, trong đó nitơ sulfonamid tùy ý được bảo vệ bởi nhóm, như BOC hoặc 2,4-dimethoxybenzyl, với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, để tạo ra chất trung gian L. Việc khử bảo vệ của nhóm sulfonamid của chất trung gian L bằng cách sử dụng, ví dụ, axit clohydric, tạo ra hợp chất có công thức (Ic).

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (Id) có thể được điều chế theo sơ đồ tổng hợp 4. Dẫn xuất phenylaxetonitril M với nhóm hydroxy hoặc nhóm thiol được bảo vệ, chẳng hạn nhóm hydroxyl được bảo vệ methyl, ví dụ, nhóm -OMe, được formyl hóa bằng cách sử dụng, ví dụ, Na/etyl format hoặc NaOEt/etyl format để tạo ra chất trung gian N. Chất trung gian N được cho phản ứng với hydrazin để tạo ra chất trung gian O. Chất trung gian O được cho phản ứng với dihaloalkan, chẳng hạn như 1,3-dibromopropan, trong điều kiện bazơ, ví dụ, với có sự có mặt của NaH hoặc Cs₂CO₃, tạo ra chất trung gian P. Chất trung gian P, sau đó được khử bảo vệ của phenol hoặc thiol, ví dụ, bằng cách cho nhóm hydroxy được bảo vệ methyl phản ứng với BBr₃, có thể trải qua cùng một trình tự tổng hợp như được mô tả ở sơ đồ 1, sơ đồ 2, hoặc sơ đồ 3 để tạo ra hợp chất S, là hợp chất có công thức (Id). Tiếp theo, chất trung gian W được khử bảo vệ và trải qua quy trình như được mô tả và đề cập đến trong đoạn này nhằm tạo ra hợp chất có công thức (Id), có thể thu được như sau: chất trung gian T được cho phản ứng trong điều kiện Suzuki với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi với chất trung gian U hoặc U', trong đó R của chất trung gian U hoặc U' là nhóm nitro hoặc nhóm amino được bảo vệ thích hợp, để tạo ra chất trung gian V. Chất trung gian V phải trải qua điều kiện, cái mà khử nhóm nitro thành nhóm amino hoặc khử bảo vệ nhóm nitro để giải phóng nhóm amino, như là kẽm trong axit axetic hoặc hydro và Raney-Nickel, để tạo ra chất trung gian W.

Sơ đồ 4



Phương pháp sử dụng

Con đau

Sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị cơn đau cho đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu phòng ngừa hoặc điều trị hợp chất theo sáng chế tức là, 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino) axetic, axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-

clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino) axetic, axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino) propanoic; hoặc muối được dụng hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị cơn đau cho đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu phòng ngừa hoặc điều trị hợp chất được đề xuất (tức là hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I'), hợp chất có công thức (Ia), hợp chất có công thức (I'a), hợp chất có công thức (Ib), hợp chất có công thức (Ic), hợp chất có công thức (Id), hợp chất được liệt kê tổng bảng 1, bảng 2 hoặc bảng 3), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để trị hoãn sự bắt đầu của một cơn đau cho đối tượng cần điều trị, trong đó phương pháp bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu phòng ngừa hoặc điều trị hợp chất đã đề cập, hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, lúc bắt đầu của một cơn đau được trì hoãn trong 10 phút, 30 phút, 60 phút, 2 giờ, 5 giờ, 10 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 5 ngày, 10 ngày, 20 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 1 năm hoặc trong suốt thời gian điều trị và lâu hơn nữa. Theo một phương án, không có hợp chất nào được đề cập trong sáng chế này được cung cấp cho đối tượng trong thời gian trì hoãn.

Sáng chế đề cập đến phương pháp để kiểm soát cơn đau, hoặc giảm tần suất cơn đau tái phát, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị đau thần kinh, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu phòng ngừa hoặc điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cơn đau bao gồm việc sử dụng hợp chất, làm một chất ức chế kênh natri cổng điện áp. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó cơn đau là đau thần kinh, đau thụ thể hoặc đau do viêm. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp, trong đó kênh

natri cổng điện áp là NaV1.7.

Sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn kết hợp rối loạn chức năng NaV1.7, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng.

Sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị cơn đau cho đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu phòng ngừa hoặc điều trị một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng, có hiệu quả để làm giảm cơn đau cho đối tượng, trong đó hợp chất cho thấy có sự giảm về phản ứng đau trong thử nghiệm Formalin (ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2, hoặc cả hai) (xem Phần 5.1.2) với liều lượng nằm trong khoảng 0,1 mg/kg và 1.000 mg/kg, với liều lượng nằm trong khoảng 0,5mg/kg và 100mg/kg, với liều lượng nằm trong khoảng 1mg/kg và 50mg/kg, hoặc với liều lượng nằm trong khoảng 5mg/kg. Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng, đề cập ở sáng chế này cho thấy có sự giảm về phản ứng đau trong thử nghiệm Formalin (ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2, hoặc cả hai) ít nhất 10%, 20%, 30 %, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% hoặc 100%, hoặc khoảng nằm giữa các bất kỳ phần trăm nào được nêu ra (ví dụ, 10-20%, 10-30%, 10-40%, 20-30%, hoặc 20-40%) so với đối chứng tá dược lỏng. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó cơn đau là cơn đau thụ thể, như là do chấn thương vật lý (ví dụ, vết cắt hoặc bầm tím của da bao gồm cả đau phẫu thuật hoặc đau răng, hoặc bỏng hóa chất hay bỏng nhiệt), viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm gân; đau viêm cơ mạc; đau thần kinh, chẳng hạn như liên quan với đột quỵ, bệnh thần kinh tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba, đau cơ xơ, hay bệnh thần kinh đau đớn chứng bệnh gây ra bởi thuốc; hoặc đau hỗn hợp (ví dụ, đau với cả hai thành phần đau thụ thể và đau thần kinh); đau nội tạng; đau đầu (ví dụ, chứng đau nửa đầu); hội chứng đau theo vùng hỗn hợp ("CRPS"); CRPS loại I; CRPS loại II; loạn dưỡng giao cảm phản xạ ("RSD"); loạn dưỡng thần kinh-mạch phản xạ; loạn dưỡng phản xạ; hội chứng đau duy trì giao cảm; chứng hỏa

thông; chứng loãng xương sau chấn thương; hội chứng đau đa vùng; hội chứng tay vai; loạn dưỡng sau chấn thương; rối loạn chức năng tự trị; đau liên quan đến tự miễn; đau liên quan đến sung viêm; đau liên quan đến ung thư; đau chi ảo; hội chứng suy nhược mãn tính; đau hậu phẫu thuật; đau chấn thương tủy sống; cơn đau ở khu trung ương sau cơn đột quỵ; bệnh rên thần kinh; chứng nhạy cảm với nhiệt độ, nhạy cảm với ánh sáng, thay đổi màu sắc cho da (dị giác); đau từ tình trạng sốt cao hoặc hạ thân nhiệt; và các tình trạng đau đớn khác (ví dụ, bệnh thần kinh bệnh tiểu đường, bệnh giang mai thần kinh, đau dây thần kinh do bệnh zona, đau dây thần kinh sinh ba); đau mãn tính; đau cấp tính; đau từ u dây thần kinh, đau hoặc ngứa liên quan do rối loạn các kênh như đau thần kinh sợi nhỏ, IEM hoặc bệnh Raynaud; hoặc bị ngứa từ nhiều nguồn gốc như ngứa dị ứng.

Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, điều trị, cải thiện, giảm bớt và/hoặc chữa trị các hội chứng và bệnh liên quan đến, hoặc có khả năng liên quan đến rối loạn chức năng kênh natri cổng điện áp, và rối loạn hệ thần kinh cảm giác và/hoặc rối loạn hệ thần kinh tự chủ như chứng đỏ đau đầu chi được di truyền, đau thần kinh sợi nhỏ, hiện tượng Raynaud, CRPs; CRPs loại I; CRPs loại II; RSD; loạn dưỡng thần kinh-mạch phản xạ; loạn dưỡng phản xạ, chứng hỏa thông, đau nửa đầu; hội chứng tay vai, nhạy cảm với nhiệt độ, nhạy cảm với ánh sáng hoặc thay đổi màu sắc cho da, tình trạng sốt cao hoặc hạ thân nhiệt, tăng tiết mồ hôi, hạ huyết áp, hội chứng phế vị huyết quản và các rối loạn tự trị khác.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến hoạt động của kênh natri cổng điện áp, trong đó phương pháp này bao gồm cho tế bào biểu hiện kênh natri cổng điện áp tiếp xúc với hợp chất hoặc muối được dung, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của nó. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó các kênh natri cổng điện áp là NaV1.7. Theo một phương án cụ thể, phương pháp này là phương pháp mà, trong đó phương pháp này gây ra ức chế ở kênh natri cổng điện áp.

Theo những phương án nhất định, hợp chất đề cập trong sáng chế này, được cung cấp cho quần thể bệnh nhân có đột biến chức năng ở gen mã hóa tiểu đơn vị alpha của kênh ion natri cổng điện áp, như là NaV1.7.

Theo những phương án nhất định, hợp chất đề cập trong sáng chế này, được dùng cho quần thể bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng đỏ đau đầu chi, chứng đỏ

đau đầu chi nguyên phát, chứng rối loạn đau đớn cùng cực (PEPD), hoặc đau xơ cơ liên quan NaV1.7.

Theo những phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị các cơn đau ở bệnh nhân trong đó phương pháp này bao gồm cung cấp cho bệnh nhân một lượng có hiệu quả dược học của hợp chất được đề cập trong sáng chế này trong đó bước cung cấp dẫn đến giảm hoặc ngăn ngừa cảm giác đau và trong đó bước cung cấp dẫn đến giảm ít nhất 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, nhiều nhất là 50% hoặc không làm giảm cảm giác kích thích cơ học xúc giác vô hại. Theo một số phương án cụ thể, mức độ cảm giác kích thích cơ học xúc giác không độc được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm von Frey.

Theo những phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị các cơn đau ở bệnh nhân trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho bệnh nhân một lượng có hiệu quả dược học của hợp chất được đề cập trong sáng chế này trong đó bước cung cấp dẫn đến giảm hoặc ngăn ngừa cảm giác đau và trong đó bước cung cấp dẫn đến giảm ít nhất 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, nhiều nhất là 50% hoặc không làm giảm chức năng vận động. Theo một số phương án cụ thể, mức độ chức năng vận động được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm Foot Fault.

Theo những phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị loạn cảm đau ở bệnh nhân trong đó phương pháp này gồm bước cung cấp cho bệnh nhân một lượng có hiệu quả dược học của hợp chất được đề cập trong sáng chế này trong đó bước cung cấp dẫn đến giảm hoặc ngăn ngừa cảm giác đau và trong đó bước cho uống dẫn đến giảm ít nhất 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, nhiều nhất là 50% hoặc không làm giảm chức năng vận động. Theo một số phương án cụ thể, loạn cảm đau này là do tổn thương nhiệt hoặc tổn thương mô khác.

Theo những phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị các cơn đau gây ra bởi tổn thương mô ở bệnh nhân trong đó phương pháp này bao gồm bước cung cấp cho bệnh nhân một lượng có hiệu quả dược học của hợp chất được đề cập trong sáng chế này trong đó bước cung cấp dẫn đến làm giàu

lượng hợp chất đã cung cấp ở các vị trí các tổn thương mô ít nhất là 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% , 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc 100% nồng độ ở phần còn lại của bệnh nhân.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất thể hiện khả năng giảm/ức chế đáp ứng đau trong các thử nghiệm formalin (xem Phần 5.1.2), giai đoạn 1, ít nhất khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80% , 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây là hợp chất thể hiện khả năng giảm/ức chế đáp ứng đau trong các thử nghiệm formalin (xem Phần 5.1.2), giai đoạn 2, ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80% , 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất thể hiện khả năng phục hồi trong thử nghiệm bàn chân sử dụng mẫu động vật phù hợp, như là mô hình Thất dây thần kinh hông một phần ("PSNL") hay mô hình bệnh thần kinh tiểu đường sử dụng streptozotocin ("STZ") (xem Phần 5.1.2), ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35 %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất thể hiện khả năng phục hồi trong thử nghiệm bàn chân sử dụng mẫu động vật phù hợp, như là mô hình Thất dây thần kinh hông một phần ("PSNL") hay mô hình bệnh thần kinh tiểu đường sử dụng streptozotocin ("STZ") (xem Phần 5.1.2), ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35 %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất cho thấy khả năng phục hồi trong thử nghiệm Von Frey (cơn đau xúc giác) sử dụng mẫu động vật phù hợp, như là mô hình Thất dây thần kinh hông một phần ("PSNL") hay mô hình bệnh thần kinh tiểu đường sử dụng streptozotocin ("STZ") (xem Phần 5.1.2), ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35 %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo một phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất cho thấy khả năng phục hồi trong thử nghiệm chịu trọng lượng sử dụng mẫu động vật phù hợp, như là mô hình Thất dây thần kinh hông một phần ("PSNL") hay mô hình bệnh thần kinh tiểu đường sử dụng streptozotocin ("STZ") (xem Phần 5.1.2), ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35 %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%..

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất cho thấy sự giảm trong các cơn đau theo mô hình Writhing (đau vùng bụng viêm) (xem Phần 5.1.2) ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85% , 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo một phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là hợp chất cho thấy khả năng giảm ngứa

hoặc việc gãi ngứa trong mô hình Itching/Puritis (xem Phần 5.1.2) ít nhất là khoảng 1%, 2 %, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80%.

Theo những phương án nhất định, hợp chất được đề cập trong sáng chế này dùng để sử dụng trong phương pháp được mô tả là những hợp chất cho thấy việc giảm của một hoặc nhiều lượng thức ăn nạp vào, lượng glucoza, và lượng nước nạp vào ở động vật mắc bệnh tiểu đường, trong đó động vật bị bệnh tiểu đường được tạo ra thông qua phương pháp phù hợp đã biết trong tình trạng kỹ thuật, như tiêm streptozotocin ("STZ") (xem Phần 5.1.2), ít nhất là khoảng 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30 %, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ ít nhất khoảng 10% đến khoảng 20 %, và ít nhất khoảng 15% đến khoảng 80% so với nhóm động vật giả vờ không bị bệnh tiểu đường.

Bệnh tiểu đường, làm giảm lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương và làm giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương

Sáng chế đề cập đến phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc bệnh tiểu đường, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế, tức là axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamid, axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic; hoặc muối được dụng hoặc dạng hỗn biến của chúng.

Sáng chế đề cập đến phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng có nhu cầu một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất được đề cập ở sáng chế này (cụ thể là, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I'), hợp chất có công thức (Ia), hợp chất có công thức (I'a), hợp chất có công thức (Ib), hợp chất có công thức (Ic), hợp chất có công thức

(Id), hợp chất được liệt kê trong Bảng 1, Bảng 2, hoặc Bảng 3), hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường cho đối tượng có nhu cầu, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp để duy trì hoặc hạ lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương cho đối tượng có nhu cầu, bao gồm bước cung cấp cho đối tượng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để duy trì hoặc làm giảm lượng hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương cho đối tượng có nhu cầu, bao gồm bao gồm bước cung cấp cho đối tượng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất hoặc muối được dụng, solvat hoặc dạng đồng phân hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, đối tượng mắc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển.

Theo một phương án khác, đối tượng mắc bệnh tiểu đường. Theo một phương án khác, bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường thai kỳ, bệnh tiểu đường tuýp 1, bệnh tiểu đường tuýp 2, hoặc bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn. Theo một phương án, tiểu đường là bệnh tiểu đường thai kỳ. Theo một phương án, tiểu đường là bệnh tiểu đường tuýp 1. Theo một phương án, tiểu đường là loại bệnh tiểu đường tuýp 2. Theo một phương án, tiểu đường tuýp 2 là bệnh tiểu đường tuýp 2 có sự tăng tiết insulin. Theo một phương án, trong đó bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn.

Glucoza trong máu hoặc huyết tương có thể được xác định bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực, như dùng máy đo đường huyết có sẵn, thiết bị lưỡi trích, hoặc que thử có bán sẵn.

Hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương có thể được xác định bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như là sử dụng thử nghiệm A1C, ví dụ, phương pháp được đề xuất bởi NGSP ("Chương trình Tiêu chuẩn Glycohemoglobin quốc gia"). Xem <http://www.ngsp.org/index.asp> (truy cập lần cuối

ngày 27 tháng 08 năm 2014) để biết thêm chi tiết.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc điều trị bệnh tiểu đường hoặc làm giảm lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương thấp hơn lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25 %, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương trước khi cho sử dụng hợp chất được đề cập trong sáng chế. Theo một phương án, lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương tiếp tục giảm hoặc duy trì ở mức giảm so với với lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương trước khi sử dụng hợp chất được đề cập theo sáng chế sau khi ngừng cung cấp hợp chất. Theo một phương án cụ thể, hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương tiếp tục giảm hoặc duy trì ở mức độ giảm ít nhất trong khoảng 5 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm , 3 năm hoặc 5 năm, sau thời gian sử dụng ít nhất là khoảng 1 ngày, 5 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng hoặc 1 năm.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc điều trị bệnh tiểu đường hoặc làm giảm mức hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20% , 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương trước khi cho sử dụng hợp chất được đề cập trong sáng chế. Theo một phương án, mức hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương tiếp tục giảm hoặc duy trì ở mức giảm so với lượng hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương trước khi sử dụng hợp chất được đề cập theo sáng chế sau khi ngừng sử dụng hợp chất. Theo một phương án cụ thể, hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương tiếp tục giảm hoặc duy trì ở mức độ giảm ít nhất trong khoảng 5 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm , 3 năm hoặc 5 năm, sau một thời gian cho sử dụng ít nhất là khoảng 1 ngày, 5 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng

hoặc 1 năm.

Chẩn đoán và phân loại bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin được mô tả bởi các Hiệp hội bệnh tiểu đường Hoa Kỳ/American Diabetes Association ở cuốn *Diabetes Care* 37, Phụ lục 1, S67-S90 (2014) ("ADA 2014"). Bản đính chính của "Chẩn đoán và phân loại của bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin," *Diabetes Care* 37, Phụ lục 1: S81-S90 (2014) xuất bản trong cuốn *Diabetes Care* 37, 887 (2014).

Chẩn đoán bệnh tiểu đường

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị: điều trị bệnh tiểu đường; hoặc duy trì hoặc giảm lượng glucoza trong máu hoặc huyết tương; hoặc duy trì hoặc làm giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, nếu đối tượng cho thấy các biểu hiện sau:

- (1) A1C bằng hoặc lớn hơn khoảng 6,5%. Xét nghiệm này nên được thực hiện trong phòng thử nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp NGSP ("Chương trình Tiêu chuẩn Glycohemoglobin quốc gia") được chứng nhận và chuẩn hóa cho thử nghiệm DCCT ("Kiểm soát Tiểu đường và Thử nghiệm biến chứng")*

hoặc

- (2) FPG ("glucoza huyết tương lúc đói") bằng hoặc lớn hơn khoảng 126 mg/dL (7,0mmol/L). Tình trạng đói được định nghĩa là không có lượng calo được nạp vào đáng kể trong khoảng ít nhất 8 giờ. *

hoặc

- (3) Glucoza trong huyết tương trong hai giờ bằng hoặc lớn hơn 200 mg/dL (11.1mmol/L) trong một OGTT ("Xét nghiệm mức độ dung nạp glucoza qua đường miệng"). Thử nghiệm này nên được thực hiện theo mô tả của Tổ chức Y tế Thế giới WHO, sử dụng lượng đường nạp vào chứa tương đương với khoảng 75g glucoza khan hòa tan trong nước. *

hoặc

- (4) Với một bệnh nhân với các triệu chứng điển hình của cơn tăng đường huyết,

lượng glucoza huyết tương ngẫu nhiên bằng hoặc lớn hơn 200mg/dL (11.1 mmol/L).

* Trong trường hợp đường huyết không tăng rõ ràng, tiêu chuẩn 1-3 nên được khẳng định bằng việc lặp lại xét nghiệm.

A1C (còn được gọi là, không kể những loại khác, hemoglobin A1c, HbA1c, glycohemoglobin, glycated hemoglobin, hay glycosylated hemoglobin) là một chỉ số được sử dụng rộng rãi trong tình trạng tăng đường huyết mãn tính, phản ánh mức đường huyết trung bình trong khoảng thời gian từ 2 đến 3 tháng. Xét nghiệm này đóng một vai trò quan trọng trong việc quản lý các đối tượng có bệnh tiểu đường, vì nó tương quan tốt với cả hai vi mạch máu, và ở một mức độ thấp hơn, các biến chứng mạch máu lớn và được sử dụng rộng rãi như là dấu hiệu sinh học tiêu chuẩn cho việc kiểm soát đầy đủ lượng đường huyết. ADA 2014 với S87, cột trái.

Xét nghiệm FPG kiểm tra mức đường huyết lúc bệnh nhân đói. Đói có nghĩa là không ăn hoặc uống (trừ nước) trong ít nhất 8 giờ trước khi xét nghiệm. Theo một phương án, các xét nghiệm FPG được thử vào buổi sáng, trước khi đối tượng này ăn sáng.

Trong xét nghiệm OGTT, đó là dạng xét nghiệm thường được thực hiện nhất để đo mức độ dung nạp glucoza, một liều chuẩn glucoza được đối tượng dung nạp và lấy mẫu máu sau đó (khoảng 2 giờ sau đó) để xác định lượng glucoza đã được tách từ máu nhanh chóng như thế nào. Một xét nghiệm đường huyết ngẫu nhiên là thước đo bao nhiêu lượng glucoza của đối tượng đang lưu chuyển trong máu. "Ngẫu nhiên" có nghĩa là đối tượng được lấy máu bất cứ lúc nào. Cho dù đối tượng đã nhịn đói hay vừa ăn sẽ không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

Hơn nữa, liên quan đến Mục (4) trong đoạn [00239] ở trên, các triệu chứng con tăng đường huyết hoặc lên cơn tăng đường huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: đi tiểu thường xuyên, khát nước nhiều, mờ mắt, mệt mỏi, nhức đầu, hơi thở có mùi trái cây, buồn nôn và ói mửa, khó thở, miệng khô, yếu, lú lẫn, hôn mê, và đau bụng.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, duy trì mức A1C ở đối tượng có nhu cầu

hoặc giảm mức A1C ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức A1C trước khi sử dụng của hợp chất được đề cập ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc làm giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc làm giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức A1C ít nhất là khoảng 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9% , 8%, 7%, 6,5%, 6,2%, 6,0%, 5,7%, 5,5%, 5,2%, 5,0%, 4,7%, 4,5%, 4,2%, 4,0%, 3,7%, 3,5%, 3,2%, hoặc 3,0%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 4,5% đến khoảng 6%, hoặc ít nhất là khoảng 5,7% đến 6,4%.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, duy trì mức FPG ở đối tượng có nhu cầu hoặc giảm mức FPG ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức FPG trước khi sử dụng của hợp chất được đề cập ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc làm giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức FPG ít nhất khoảng 150mg/dL, 145mg/dL, 140mg/dL, 135mg/dL, 130mg/dL, 126mg/dL, 125mg/dL, 120mg/dL, 115mg/dL, 110mg/dL, 105mg/dL, 100mg/dL, 99mg/dL, 95mg/dL, 90mg/dL, 85mg/dL, 80mg/dL, 75mg/dL, 70mg/dL, hoặc 60mg/dL, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 70mg/dL đến khoảng 99mg/dL, hoặc ít nhất khoảng 100mg/dL đến khoảng 125mg/dL.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, duy trì mức glucoza trong huyết tương 2 giờ trong xét nghiệm OGTT ở đối tượng có nhu cầu hoặc giảm mức glucoza huyết tương

trong 2 giờ trong một xét nghiệm OGTT ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% , 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức glucoza huyết tương trong 2 giờ ở một xét nghiệm OGTT trước khi sử dụng hợp chất được đề cập ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương đến mức thấp hơn mức glucoza trong huyết tương trong 2 giờ trong một xét nghiệm OGTT sử dụng mức nạp glucoza, ví dụ, khoảng 75g glucoza khan hòa tan trong nước, ít nhất khoảng 300mg/dL, 270mg/dL, 250mg/dL, 220mg/dL, 200mg/dL, 199mg/dL, 190mg/dL, 180mg/dL, 170mg/dL, 160mg/dL, 150mg/dL, 140mg/dL, 139mg/dL, 130mg/dL, 120mg/dL, 110mg/dL, hoặc 100mg/dL, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 199mg/dL đến khoảng 140mg/dL.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức A1C hoặc mức FPG hoặc A1C, hoặc bất kỳ sự kết hợp của chúng, ở đối tượng có nhu cầu do đó đối tượng không còn được chẩn đoán là bị bệnh tiểu đường theo các tiêu chí được thảo luận trong mục này.

Chẩn đoán giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị: điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển; hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương; hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, nếu đối tượng cho thấy:

(1) FPG ("glucoza huyết tương lúc đói") khoảng 100 mg/dL (5,6 mmol/L) đến khoảng 125 mg/dL (6,9 mmol/L) (IFG ("glucoza lúc đói bị giảm sút"))

Hoặc

(2) PG 2 giờ ("glucoza huyết tương") trong xét nghiệm OGTT 75-g ("xét nghiệm

mức độ dung nạp glucoza qua đường miệng ") khoảng 140 mg/dL (7,8 mmol/L) đến khoảng 199mg/dL (11,0 mmol/ L) (IGT ("dung nạp glucoza bị giảm sút")

Hoặc

(3) A1C khoảng 5,7 đến 6,4%

Đối với tất cả ba xét nghiệm, nguy cơ rủi ro xảy ra liên tục, mở rộng đến mức giới hạn dưới của phạm vi và trở nên cao hơn không cân xứng ở mức cao của phạm vi.

Xét nghiệm FPG kiểm tra mức đường huyết lúc đói của đối tượng. Đói có nghĩa là không ăn hoặc uống (trừ nước) trong ít nhất 8 giờ trước khi thử nghiệm. Trong xét nghiệm OGTT, đó là dạng xét nghiệm thường được thực hiện nhất để đo mức độ dung nạp glucoza, một liều chuẩn glucoza được đối tượng dung nạp và lấy mẫu máu sau đó (khoảng 2 giờ sau đó) để xác định lượng glucoza đã được tách từ máu nhanh chóng như thế nào. A1C (còn được gọi là, không kể những loại khác, hemoglobin A1c, HbA1c, A1C, glycohemoglobin, hemoglobin bị glycosyl hóa, hay glycosylated hemoglobin) là một chỉ số được sử dụng rộng rãi trong tình trạng tăng đường huyết mãn tính, phản ánh mức đường huyết trung bình trong khoảng thời gian từ 2 đến 3 tháng. ADA 2014 với S87, cột trái.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, duy trì mức FPG ở đối tượng có nhu cầu hoặc giảm mức độ FPG ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% , 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức FPG trước khi sử dụng của hợp chất được cung cấp ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị tiểu đường hoặc làm giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức FPG ít nhất khoảng 125mg/dL, 120mg/dL, 115mg/dL, 110mg/dL, 105mg/dL, 100mg/dL, 99mg/dL, 95mg/dL, 90 mg/dL, 85mg/dL, 80mg/dL, 75 mg/dL, 70 mg/dL, hoặc 60mg/dL, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 99 mg/dL đến khoảng 70 mg/dL.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương để duy trì lượng glucoza huyết tương trong 2 giờ ở một xét nghiệm OGTT ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% , 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức glucoza huyết tương trong 2 giờ ở một xét nghiệm OGTT trước khi sử dụng hợp chất được đề cập ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương đến mức thấp hơn mức glucoza trong huyết tương trong 2 giờ trong một xét nghiệm OGTT sử dụng mức nạp glucoza, ví dụ, khoảng 75g glucoza khan hòa tan trong nước, ít nhất khoảng 199mg/dL, 190mg/dL, 180mg/dL, 170mg/dL, 160mg/dL, 150mg/dL, 140mg/dL, 139mg/dL, 130mg/dL, 120mg/dL, 110mg/dL, hoặc 100mg/dL, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 139mg/dL đến khoảng 100mg/dL.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, duy trì mức A1C ở đối tượng có nhu cầu hoặc giảm mức A1C ở đối tượng có nhu cầu ít nhất khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, hoặc 90%, hoặc kết quả giữa sự kết hợp bất kỳ hai trong những tỷ lệ trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5% đến khoảng 10% hoặc ít nhất là khoảng 15% đến khoảng 50%, so với mức A1C trước khi sử dụng của hợp chất được đề cập ở đây. Theo một phương án cụ thể, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, hoặc làm giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc làm giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức A1C ít nhất khoảng 5,7%, 5,6%, 5,5%, 5,2%, 5,0%, 4,7%, 4,5 %, 4,2%, 4,0%, 3,7%, 3,5%, 3,2%, hoặc 3,0%, hoặc khoảng kết quả nằm giữa tổ hợp bất kỳ của hai trong số các tỷ lệ nêu trên, ví dụ, ít nhất khoảng 5,6% xuống còn khoảng 3,0%.

Theo một phương án, phương pháp điều trị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát

triển hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức FPG hoặc mức glucoza huyết tương hoặc mức A1C, hoặc bất kỳ sự kết hợp của chúng, ở đối tượng có nhu cầu do đó đối tượng không còn được chẩn đoán là bị giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển theo các tiêu chí được thảo luận trong mục này.

Chẩn đoán bệnh tiểu đường thai kỳ

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị: điều trị bệnh tiểu đường, trong đó bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường thai kỳ; hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, nếu đối tượng cho thấy các biểu hiện sau:

Phương pháp một bước (Thỏa ước IADPSG ("Hiệp hội Quốc tế của nhóm nghiên cứu bệnh tiểu đường và thai KỲ):

Thực hiện xét nghiệm OGTT 75g, với lượng glucoza huyết tương lúc đói và khoảng 1 giờ và khoảng 2 giờ, vào khoảng tuần 24-28 của thai kỳ ở phụ nữ trước đây không được chẩn đoán mắc bệnh tiểu đường công khai. Xét nghiệm OGTT nên được thực hiện vào buổi sáng sau khi không ăn qua đêm ít nhất là khoảng 8h. Việc chẩn đoán bệnh tiểu đường thai kỳ được thực hiện khi bất kỳ giá trị lượng glucoza trong huyết tương sau đây được đáp ứng:

- (1) Lúc không ăn (nhịn ăn): bằng hoặc lớn hơn 92 mg/dL (5,1 mmol/L);
- (2) 1 giờ: bằng hoặc lớn hơn khoảng 180mg/dL (10,0 mmol/L); và
- (3) 2 giờ: bằng hoặc lớn hơn khoảng 153mg/dL (8,5 mmol/L).

Phương pháp hai bước (Thỏa ước NIH ("Viện Y tế quốc gia")):

Thực hiện xét nghiệm GLT khoảng 50g ("xét nghiệm khi nạp glucoza" khi không nhịn ăn), bằng việc đo glucoza huyết tương trong khoảng 1h, ở khoảng tuần 24-28 của thai kỳ ở phụ nữ mà trước đây không được chẩn đoán với bệnh tiểu đường công khai. Nếu mức glucoza huyết tương đo được trong khoảng 1 giờ sau khi nạp glucoza bằng hoặc lớn hơn 140mg/dL (7,8 mmol/L), tiến hành xét nghiệm OGTT mức khoảng 100g (Bước 2). Trường Cao đẳng sản phụ khoa ở Mỹ ("ACOG") đề xuất ngưỡng thấp hơn khoảng 135 mg/dL (7,5 mmol/L) ở nhóm dân tộc thiểu số có mức rủi ro cao với mức phổ biến cao hơn bệnh tiểu đường thai kỳ và một số chuyên gia cũng đề xuất mức

khoảng 130mg/dL (7,2 mmol/L). Xét nghiệm OGTT khoảng 100g nên được thực hiện khi bệnh nhân đang đói (nhịn ăn).

Việc chẩn đoán bệnh tiểu đường thai kỳ được thực hiện khi có ít nhất hai trong số bốn mức glucoza trong huyết tương (đo lúc đói, khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ sau khi xét nghiệm OGTT) đáp ứng hoặc vượt quá:

	Carpenter/Coustan*	hoặc	NDDG ("Nhóm dữ liệu quốc gia về bệnh tiểu đường") [#]
(1) Nhịn ăn	95 mg/dL (5,3 mmol/L)		105 mg/dL (5,8 mmol/L)
(2) 1h	180 mg/dL (10,0 mmol/L)		190 mg/dL (10,6 mmol/L)
(3) 2h	155 mg/dL (8,6 mmol/L)		165 mg/dL (9,2 mmol/L)
(4) 3h	140 mg/dL (7,8 mmol/L)		145 mg/dL (8,0 mmol/L)

* Carpenter và Coustan, "Các tiêu chí để xét nghiệm sàng lọc cho bệnh tiểu đường thai kỳ," Am. J. Obstet. Gynecol. 44: 768-773 (1982).

[#] Nhóm dữ liệu quốc gia về bệnh tiểu đường, "Phân loại và chẩn đoán bệnh tiểu đường và các thể loại dung nạp glucoza khác." *Diabetes* 28: 1039-1057 (1979).

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, trong đó bệnh tiểu đường là loại bệnh tiểu đường thai kỳ, hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức glucoza huyết tương do đó đối tượng không còn được chẩn đoán là bị bệnh tiểu đường thai kỳ sử dụng xét nghiệm 01 bước hoặc xét nghiệm 02 bước, hoặc cả hai.

Chẩn đoán bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn

Theo một phương án, đối tượng có nhu cầu: điều trị bệnh tiểu đường, trong đó bệnh tiểu đường là bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn; hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, nếu đối tượng biểu hiện ít nhất hai trong số những đặc điểm sau đây:

- dưới 50 tuổi lúc chẩn đoán bệnh tiểu đường

- trọng lượng bình thường (chỉ số trọng lượng cơ thể thấp hơn 25)
- các triệu chứng cấp tính (như khát nước, đi tiểu thường xuyên, hoặc giảm cân không chủ ý) khi được chẩn đoán với bệnh tiểu đường
- cá nhân có tiền sử một bệnh tự miễn khác, như là bệnh tự miễn dịch tuyến giáp, viêm khớp dạng thấp, bệnh nội tạng.
- gia đình có tiền sử bệnh tiểu đường tuýp 1 hoặc các bệnh tự miễn khác

Theo một phương án khác, đối tượng có nhu cầu: điều trị bệnh tiểu đường, trong đó bệnh tiểu đường là loại bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn; hoặc duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương, nếu đối tượng cho thấy mức độ tăng cao của tự kháng thể tuyến tụy và gần đây được chẩn đoán mắc bệnh tiểu đường, nhưng không đòi hỏi insulin. Theo một phương án cụ thể, sự hiện diện của kháng thể được đo bằng xét nghiệm kháng thể GAD ("Glutamic Axit Decarboxylaza"). Xét nghiệm kháng thể GAD là một xét nghiệm máu, đo xem liệu cơ thể của đối tượng có đang sản xuất một loại kháng thể, phá hủy chính các tế bào GAD.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh tiểu đường, trong đó bệnh tiểu đường là tiềm ẩn bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn, hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trong máu hoặc huyết tương thấp hơn mức glucoza trong huyết tương do đó đối tượng không còn được chẩn đoán là bị bệnh tiểu đường tự miễn tiềm ẩn.

Quản thể bệnh nhân

Theo một phương án, bệnh tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển gây ra bởi hoặc kèm theo bệnh béo phì. Theo một phương án nhất định, đối tượng béo phì có chỉ số khối cơ thể ("BMI") ít nhất khoảng 30 kg/m². Chẩn đoán và quản lý bệnh béo phì, Viện Vật Lý gia đình Mỹ năm 2013, có sẵn tại http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/fitness/obesity-diagnosis-management.pdf (truy cập lần cuối ngày 28 Tháng 8 2014). BMI được tính như sau:

$$\text{BMI} = (\text{trọng lượng tính theo kg}) / (\text{chiều cao của đối tượng theo mét})^2.$$

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc

huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa trước đó chưa được điều trị bệnh tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa thể hiện các phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sốc phản vệ, với thuốc insulin, chẳng hạn như HUMALOG (R).

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa có nguy cơ giảm kali trong máu. Tất cả các sản phẩm insulin, như là HUMALOG (R) tạo ra dịch chuyển kali từ không gian ngoại bào vào không gian nội bào, có thể dẫn đến hạ kali trong máu. Hạ kali trong máu không được điều trị có thể gây ra, ví dụ, chứng liệt hô hấp, loạn nhịp tâm thất, và tử vong. Đối tượng có nguy cơ hạ kali trong máu là, ví dụ, đối tượng sử dụng thuốc hạ kali, các đối tượng dùng thuốc nhạy cảm với nồng độ kali huyết thanh, và đối tượng tiếp nhận insulin truyền qua tĩnh mạch.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là nữ giới. Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là phụ nữ có thai. Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là nam giới.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa ít nhất là khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, hay 90 tuổi. Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa

phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là ít hơn khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, hay 90 tuổi. Theo một phương án cụ thể, độ tuổi của đối tượng được mô tả trong đoạn này dao động từ khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, hay 85, 90 tuổi ("Danh sách thứ nhất") đến khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, hoặc 90 tuổi ("Danh sách thứ hai"), ví dụ, 10-45 năm, 30-90 năm, hoặc bất kỳ độ tuổi kết quả từ một sự kết hợp của một số danh sách đầu tiên với một số các danh sách thứ hai, trong đó số lượng của danh sách thứ hai nhiều hơn số danh sách đầu tiên.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là đối tượng cho con bú. Thuốc sulfonylurea kích thích các tế bào beta của tuyến tụy tiết insulin. Một số loại thuốc sulfonylurea được biết là có bài tiết trong sữa mẹ. Do có nguy cơ hạ đường huyết ở các em bé sơ sinh đang cho bú có thể xảy ra, cần phải tránh sử dụng các loại thuốc sulfonylure cho các đối tượng đang cho con bú.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là đối tượng suy tim cấp III hoặc cấp IV theo Hiệp hội Tim mạch New York ("NYHA"). Các bác sĩ thường phân loại suy tim theo mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của đối tượng. Bảng dưới đây mô tả các hệ thống phân loại thường được sử dụng nhất, Bảng phân loại chức năng NYHA. Hệ thống phân loại bệnh nhân thành một trong bốn loại dựa trên mức hạn chế của họ đối với hoạt động thể chất. Một số loại thuốc tiểu đường, như rosiglitazon (Avandia (R)) bị chống chỉ định cho các đối tượng được mô tả trong đoạn này.

Loại	Năng lực chức năng: Một bệnh nhân bị bệnh tim có thể cảm thấy thế nào trong khi hoạt động thể chất
------	--

I	Bệnh nhân mắc bệnh tim nhưng không có hạn chế trong hoạt động thể chất. Hoạt động thể chất bình thường không gây ra mệt mỏi quá mức, tức ngực, khó thở hoặc đau thắt ngực.
II	Bệnh nhân mắc bệnh tim dẫn có hạn chế một chút trong hoạt động thể chất. Họ cảm thấy thoải mái khi nghỉ ngơi. Hoạt động thể chất bình thường dẫn đến mệt mỏi, tức ngực, khó thở hoặc đau đầu thắt ngực.
III	Bệnh nhân mắc bệnh tim có hạn chế đáng kể trong hoạt động thể chất. Họ cảm thấy thoải mái khi nghỉ ngơi. Hoạt động ít hơn bình thường gây ra sự mệt mỏi, tức ngực, khó thở hoặc đau thắt ngực.
IV	Bệnh nhân mắc bệnh tim dẫn đến không có khả năng để thực hiện bất kỳ hoạt động thể chất nào mà không có cảm giác khó chịu. Các triệu chứng của suy tim hoặc hội chứng đau thắt ngực có thể xuất hiện ngay cả khi nghỉ ngơi. Nếu thực hiện bất kỳ hoạt động thể chất nào, mức độ khó chịu tăng lên.
http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp (truy cập lần cuối 28/08/2014).	

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là đối tượng phản ứng quá mẫn cảm với chất ức chế dipeptidyl peptidaza-4 ("DPP-4"), chẳng hạn như sitagliptin (JANUVIA (R)). Phản ứng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sốt phản vệ, phù mạch, và tình trạng da tróc vảy, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson.

Theo một phương án, đối tượng cần điều trị tiểu đường hoặc giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc có nhu cầu duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa là đối tượng có chức năng thận bình thường (tốc độ lọc cầu thận ("GFR") trên khoảng 90ml/phút/1,73m² và không có hiện tượng nước tiểu chứa protein), mắc bệnh thận mãn tính (Giai đoạn 1) (GFR trên khoảng 90ml/phút/1,73m² với dấu hiệu tổn thương ở

thận), mắc bệnh thận mãn tính (giai đoạn 2) (nhẹ, GFR khoảng 60 đến khoảng 89 ml/phút/1,73m² với dấu hiện tổn thương ở thận), mắc bệnh thận mãn tính (giai đoạn 3) (vừa phải, GFR khoảng 30 đến khoảng 59 ml/phút/1,73m²), mắc bệnh thận mãn tính (giai đoạn 4) (nặng, GFR khoảng 15 đến 29ml/phút/1,73m²), hoặc mắc bệnh thận mãn tính (Giai đoạn 5) (suy thận, GFR thấp hơn khoảng 15ml/phút/1,73m², trong đó đôi tượng cần hoặc không cần phải lọc máu).

Dược phẩm và đường dùng

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được đề cập trong sáng chế này và chất mang dược dụng. Trong ngữ cảnh này, hợp chất theo sáng chế là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, hoặc axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic hoặc muối dược dụng hoặc dạng đồng phân hỗn biến của chúng. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm là dược phẩm, trong đó dược phẩm thích hợp để dùng khu trú, theo đường miệng, dưới da hoặc theo đường tĩnh mạch.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa một lượng hiệu quả của hợp chất và dược phẩm chứa một lượng hiệu quả của hợp chất và chất mang dược dụng hoặc tá dược lỏng. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong sáng chế này thích hợp để dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường cơ, dưới da hoặc khu trú.

Hợp chất có thể được cung cấp cho bệnh nhân theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng bào chế thông thường, chẳng hạn như viên nang, viên nang siêu nhỏ, viên nén, hạt, bột, viên ngậm, viên tròn, viên thuốc đạn, thuốc tiêm, hỗn dịch và sirô. Công thức phù hợp có thể được điều chế bằng phương pháp thông dụng sử dụng các chất phụ gia thông thường, chất phụ gia hữu cơ hoặc vô cơ, như tá dược (ví dụ, đường mía, tinh bột, mannitol, sorbitol, lactoza, glucoza, xenluloza, bột đá tan, canxi photphat hoặc canxi cacbonat), chất kết dính (ví dụ, xenluloza, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, polypropylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, gelatin, gôm arabic, polyetylen glycol, sucroza hoặc tinh bột), chất phân rã (ví dụ, tinh bột, carboxymetylxenluloza, tinh bột hydroxypropyl, hydroxypropyl xenluloza, natri

bicacbonat, canxi photphat hay canxi citrat), chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, axit silixic khan nhẹ, đá tan hoặc natri lauryl sulfat), chất tạo hương (ví dụ, axit xitric, tinh dầu bạc hà, glyxin hoặc bột màu cam), chất bảo quản (ví dụ, natri benzoat, natri bisulfít, metylparaben hoặc propylparaben), chất ổn định (ví dụ, axit xitric, natri xitrat hoặc axit axetic), chất tạo hỗn dịch (ví dụ, metylxenluloza, polyvinyl pyroliclon hoặc nhôm stearat), chất phân tán (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza), chất pha loãng (như nước), và sáp bazơ (ví dụ, bơ ca cao, mỡ khoáng trắng hoặc polyetylen glycol). Lượng hiệu quả của hợp chất trong dược phẩm có thể ở mức mà sẽ tạo ra hiệu quả như mong đợi; ví dụ, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1000mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể của bệnh nhân trong liều đơn vị cho cả đường uống và đường tiêm.

Liều lượng của hợp chất được dùng cho bệnh nhân có thể thay đổi khá rộng và có thể do sự điều chỉnh của nhân viên chăm sóc y tế. Nhìn chung, hợp chất có thể được dùng 1-4 lần một ngày với liều khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1000 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, nhưng liều trên có thể thay đổi tùy thuộc vào độ tuổi, trọng lượng cơ thể và tình trạng bệnh của bệnh nhân và cách sử dụng thuốc. Theo một phương án, liều lượng khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 500 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, 0,05 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân hoặc khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg theo trọng lượng cơ thể của bệnh nhân. Theo một phương án, một liều một ngày. Theo một phương án khác, hai liều một ngày. Trong bất kỳ trường hợp nào, lượng hợp chất được dùng sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như độ tan của các thành phần hoạt hóa, công thức được sử dụng và đường dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cơn đau, giai đoạn bệnh tiểu đường chưa phát triển, và bệnh tiểu đường; và phương pháp duy trì hoặc giảm glucoza trong máu hoặc huyết tương, hoặc duy trì hoặc giảm hemoglobin bị glycosyl hóa, bao gồm bước cung cấp khoảng 7,5mg/ngày đến khoảng 75g/ngày, khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 37,5g/ngày, khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 7,5g/ngày, khoảng 37,5mg/ngày đến khoảng 7,5g/ngày, khoảng 7,5mg/ngày đến khoảng 3,75g/ngày, khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 1,875g/ngày, khoảng

3,75mg/ngày đến 1.000mg/ngày, có khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 800mg/ngày, khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 500mg/ngày, có khoảng 3,75mg/ngày đến khoảng 300mg/ngày, hoặc khoảng 3,75mg/ngày đến 150mg/ngày hợp chất cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án cụ thể, phương pháp được đề cập ở đây bao gồm cung cấp 1mg/ngày, 5mg/ngày, 10mg/ngày, 15mg/ngày, 20mg/ngày, 30mg/ngày, 40mg/ngày, 45mg/ngày, 50mg/ngày, 60mg/ngày, 75mg/ngày, 100mg/ngày, 125mg/ngày, 150mg/ngày, 200mg/ngày, 250mg/ngày, 300mg/ngày, 400mg/ngày, 600mg/ngày, 800mg/ngày, 1.000mg/ngày, 1.500mg/ngày, 2.000mg/ngày, 2.500mg/ngày, 5.000 mg/ngày, hoặc 7.500 mg/ngày hợp chất cho bệnh nhân cần điều trị.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến công thức liều đơn vị chứa từ khoảng 7,5mg tới khoảng 75g, khoảng 3,75mg đến khoảng 37,5g, khoảng 3,75mg đến khoảng 7,5g, khoảng 37,5mg đến khoảng 7,5g, khoảng 7,5mg đến khoảng 3,75g, khoảng 3,75mg đến khoảng 1,875g, khoảng 3,75mg đến 1.000mg, khoảng 3,75mg đến 800mg, khoảng 3,75mg đến 500mg, khoảng 3,75mg đến 300mg, hoặc khoảng 3,75mg đến khoảng 150mg hợp chất.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến công thức liều đơn vị chứa khoảng 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1.000 mg, 1500 mg, 2.000 mg, 2.500 mg, 5.000 mg, hoặc 7.500 mg hợp chất.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến công thức liều đơn vị chứa liều lượng hợp chất đạt được nồng độ huyết tương mục tiêu của hợp chất ở bệnh nhân hoặc động vật thử nghiệm. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến công thức liều đơn vị đạt được nồng độ huyết tương của hợp chất nằm trong khoảng xấp xỉ 0,001 μ g/mL đến xấp xỉ 100mg/mL, xấp xỉ 0,01 μ g/mL đến xấp xỉ 100mg/mL, xấp xỉ 0,01 μ g/mL đến xấp xỉ 10 mg/mL, xấp xỉ 0,1 μ g/mL đến xấp xỉ 10 mg/mL, xấp xỉ 0,1 μ g/mL đến xấp xỉ 500 mg/mL, xấp xỉ 0,1 mg/mL đến xấp xỉ 500 μ g/mL, xấp xỉ 0,1 μ g/mL đến xấp xỉ 100 μ g/mL, hoặc xấp xỉ 0,5 mg/mL đến xấp xỉ 10 μ g/mL ở bệnh nhân hoặc động vật thử nghiệm. Để đạt được nồng độ trong huyết tương như vậy, hợp chất hoặc dược phẩm của chúng có thể được dùng với liều lượng khác nhau từ 0,001 μ g đến 100.000 mg, tùy thuộc vào đường dùng thuốc. Theo những phương án nhất

định, liều tiếp theo của hợp chất có thể được điều chỉnh cho phù hợp dựa trên nồng độ huyết tương của hợp chất đạt được với liều ban đầu của hợp chất hoặc được phẩm đã được sử dụng cho đối tượng.

Hợp chất có thể được cung cấp một lần, hai lần, ba, bốn hoặc nhiều lần một ngày.

Hợp chất có thể được cung cấp theo đường miện cho tiện lợi. Theo một phương án, khi cung cấp theo đường miện, hợp chất được dùng khi ăn và uống nước. Theo một phương án khác, hợp chất được phân tán trong nước hoặc nước trái cây (ví dụ, nước táo ép hoặc nước cam ép) và dùng theo đường miện dưới dạng hỗn dịch. Theo một phương án khác, khi dùng theo đường miệng, hợp chất được dùng trong lúc đói.

Hợp chất có thể cũng được dùng dưới da, tiêm bắp, màng bụng, qua da, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, đường mũi, trên màng cứng, ngậm dưới lưỡi, trong não bộ, trong âm đạo, áp da, trực tràng, niêm mạc, hô hấp, hoặc tại chỗ vào tai, mũi, mắt, hoặc da. Đường dùng tùy thuộc vào nhân viên y tế quyết định, và có thể phụ thuộc một phần vào điều kiện y tế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến viên nang có chứa hợp chất mà không cần thêm chất mang được dụng, tá dược hoặc tá dược lỏng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất và chất mang được dụng hoặc tá dược lỏng, trong đó chất mang được dụng hoặc tá dược lỏng có thể bao gồm tá dược, chất pha loãng, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm là dược phẩm.

Các chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nén nhai, viên nang, dung dịch tiêm, viên ngậm, viên thuốc đạn và hỗn dịch và các loại tương tự. Chế phẩm có thể được tổng hợp để chứa liều theo ngày, hoặc một phần thích hợp cho liều theo ngày, trong một liều đơn vị, có thể là một viên nén hoặc viên nang đơn hoặc dung tích chất lỏng thích hợp. Theo một phương án, thuốc dung dịch được tổng hợp từ các muối hòa tan trong nước. Nói chung, tất cả các chế phẩm được tổng hợp theo phương pháp được biết trong ngành hóa học dược phẩm. Viên nang có thể được tạo ra bằng cách trộn hợp chất với một chất mang thích hợp hoặc chất pha loãng và cho đúng liều lượng của hỗn hợp vào viên nang. Các chất mang thông thường và chất pha loãng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, như chất bột trợ như tinh bột của nhiều loại khác nhau, bột

xenluloza, đặc biệt là xenluloza tinh thể và siêu tinh thể, các loại đường như fructoza, mannitol và sucroza, bột ngũ cốc và các loại bột ăn tương tự.

Các viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén trực tiếp, bằng cách tạo hạt ướt, hoặc bằng cách tạo hạt khô. Công thức của chúng thường kết hợp chất pha loãng, chất kết dính, chất bôi trơn và chất phân rã cũng như hợp chất. Chất pha loãng điển hình, ví dụ, các loại tinh bột, lactoza, mannitol, cao lanh, canxi photphat hoặc sulfat, muối vô cơ như natri clorua và đường bột. Dẫn xuất xenluloza dạng bột cũng rất hữu ích. Theo một phương án, các dược phẩm không chứa lactoza. Chất kết dính viên nén điển hình là các chất như tinh bột, gelatin và đường như lactoza, fructoza, glucoza và các loại tương tự. Gôm tổng hợp và tự nhiên rất tiện dụng, gồm keo, alginat, metyl xenluloza, polyvinylpyrrolidin và các chất tương tự. Polyetylen glycol, etyl xenluloza và sáp cũng có thể sử dụng làm chất kết dính.

Chất bôi trơn có thể cần thiết trong công thức viên nén để ngăn viên nén và máy đục dính vào nhau trong khuôn. Chất bôi trơn có thể chọn từ các chất rắn trơn như đá tan, magie stearat và canxi stearat, axit stearic và dầu thực vật được hydro hóa. Chất phân rã viên nén là chất mà nở ra khi bị ướt để phá vỡ viên nén và giải phóng hợp chất. Chúng bao gồm tinh bột, đất sét, xenluloza, algin và chất gôm. Cụ thể hơn, tinh bột khoai tây và ngô, metyl xenluloza, thạch agar, bentonit, xenluloza gỗ, bột xốp tự nhiên, nhựa trao đổi cation, axit alginic, gôm guar, bột chanh và carboxymetyl xenluloza, ví dụ, có thể được sử dụng cũng như natri lauryl sulfat. Viên nén có thể được bọc đường như là chất tạo hương vị và chất bịt kín, hoặc với chất bảo vệ tạo màng để điều chỉnh các đặc tính hòa tan của viên nén. Các chế phẩm cũng có thể được tạo ra ở dạng viên nén nhai, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất như mannitol trong việc sản xuất.

Khi có nhu cầu đưa hợp chất vào cơ thể dưới dạng thuốc đạn, những dạng bazơ điển hình có thể được sử dụng. Bơ cacao là bazơ thuốc đạn truyền thống, có thể được điều chỉnh bằng cách bổ sung các loại sáp để tăng nhẹ nhiệt độ nóng chảy của chúng. Các bazơ thuốc đạn trộn với nước bao gồm, cụ thể, polyetylen glycol có trọng lượng phân tử khác nhau được sử dụng phổ biến.

Hiệu quả của hợp chất có thể bị trì hoãn hoặc kéo dài bởi công thức thích hợp. Ví dụ, viên thuốc nhỏ tan chậm của hợp chất có thể được điều chế và kết hợp trong

viên nén hoặc viên nang, hoặc như một thiết bị cấy ghép giải phóng chậm. Kỹ thuật này cũng bao gồm việc tạo viên có tốc độ hòa tan khác nhau và làm đầy viên nang với hỗn hợp của viên thuốc nhỏ. Viên nén, viên nang, hoặc viên thuốc nhỏ có thể được phủ màng chống hòa tan trong một thời gian định trước (lớp màng có thể gồm, ví dụ, polymethacrylat hoặc etyl xenluloza). Ngay cả dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa có thể có tác dụng lâu dài, bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất trong tá được lỏng dạng dầu hoặc nhũ hoá cho phép thuốc được phân rã từ từ trong huyết thanh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ sinh học

Thử nghiệm In-Vitro

Dòng tế bào NaV tái tổ hợp

Thử nghiệm in-vitro được thực hiện ở dòng tế bào tái tổ hợp biểu hiện ổn định protein chứa 3 tiểu đơn vị khác nhau cần quan tâm từ axit nucleic được đưa vào mã hóa tiểu đơn vị alpha (hNav1.7, SCN9A), tiểu đơn vị beta (SCNB1) và tiểu đơn vị beta (SCNB2). Các dòng tế bào được thiết kế để sử dụng tế bào thận phôi người 293 làm vật chủ. Dòng tế bào khác biểu hiện ổn định tiểu đơn vị alpha Nav1.7 hoặc Nav1.5 tái tổ hợp một mình hoặc kết hợp với nhiều tiểu đơn vị beta khác cũng có thể được sử dụng trong thử nghiệm *in-vitro*.

Để tạo ra các tế bào và dòng tế bào được đề cập trong sáng chế này, người ta có thể sử dụng, ví dụ, kỹ thuật được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 66692965 và WO/2005/079462. Công nghệ này cung cấp đánh giá thời gian thực của hàng triệu tế bào sao cho số dòng vô tính mong muốn bất kỳ (từ hàng trăm đến hàng ngàn các dòng vô tính) biểu hiện (các) gen mong muốn có thể được chọn. Sử dụng kỹ thuật phân loại tế bào, như là phân loại đếm tế bào theo dòng chảy (ví dụ, máy FACS) hoặc phân loại tế bào bằng từ (ví dụ, máy MACS), một tế bào trong một giếng sẽ tự động được đặt độ tin cậy thống kê cao trong bình nuôi cấy (như đĩa nuôi cấy có 96 giếng). Tốc độ và sự tự động hóa của công nghệ cho phép các dòng tế bào tái tổ hợp đa gen được phân lập dễ dàng.

Thử nghiệm điện thế màng FDSS

Các tế bào biểu hiện ổn định các tiểu đơn vị α hNav1.7, $\beta 1$ và $\beta 2$ được duy trì trong điều kiện nuôi cấy tế bào tiêu chuẩn trong môi trường *Dulbecco's Modified Eagles* được bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bò, glutamin và HEPES. Vào ngày trước khi thử nghiệm, các tế bào được thu hoạch từ các đĩa sử dụng thuốc thử phân ly tế bào, ví dụ như, trypsin, CDB (GIBCO) hoặc dung môi loại bỏ tế bào (Mediatech), và được phủ ở mức 10.000 - 25.000 tế bào ở mỗi giếng trong số 384 giếng trong môi trường nuôi cấy. Các đĩa thử nghiệm được duy trì ở nhiệt độ 37°C trong tủ nuôi cấy tế bào với 5% CO₂ trong 22-48 giờ. Loại bỏ môi trường nuôi cấy ra khỏi các đĩa thử nghiệm và thuốc nhuộm huỳnh quang điện thế màng được pha loãng trong đệm tải (137 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 25mM HEPES, 10 mM glucoza) được thêm vào.

Thuốc nhuộm điện thế màng: Thuốc nhuộm điện thế màng màu xanh (Molecular Devices Inc.), hoặc thuốc nhuộm nhạy cảm với điện thế màng, HLB021-152 (AnaSpec) được tổng hợp với một chất xóa phát huỳnh quang, ví dụ như, Dipicrylamin (DPA), Acid Violet 17 (AV 17), Diazin Black (DB), HLB30818, FD và C Black Shade, Trypan Blue, Bromophenol Blue, HLB30701, HLB30702, HLB30703, Nitrazin Yellow, Nitro Red, DABXYL (Molecular Probes), FD và C Red NO. 40, QSY (Molecular Probes), chất dập tắt ion kim loại (ví dụ, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺), và các ion ioda.

Các tế bào được ủ với thuốc nhuộm điện thế màng trong 45-60 phút ở 37°C. Các đĩa thử nghiệm đã nạp chất màu sau đó được đặt vào máy đọc huỳnh quang với thông lượng cao (Hamamatsu FDSS). Việc đọc động học được bắt đầu với việc chụp ảnh đĩa thử nghiệm mỗi giây. Sau 10 giây, chỉ có đệm thử nghiệm, hoặc hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong đệm thử nghiệm, được thêm vào tế bào (bước bổ sung thứ nhất) và đọc động học tiếp tục mỗi 2 giây trong tổng 2 phút sau khi tế bào được kích thích với veratridin và nọc độc bọ cạp (bước bổ sung thứ 2) pha loãng trong đệm thử nghiệm đánh giá ảnh hưởng của hợp chất thử nghiệm.

Veratridin và protein nọc độc bọ cạp điều biến các hoạt động của kênh natri công điện áp thông qua kết hợp của các cơ chế, bao gồm thay đổi động lực bất hoạt. Việc hoạt hóa các kênh natri trong tế bào biểu hiện Nav1.7 ổn định làm thay đổi điện thế màng tế bào và làm tăng các tín hiệu huỳnh quang là kết quả của quá trình khử

cực.

Phản ứng kiểm soát gây ra bởi veratridin và nọc độc bọ cạp chỉ với đệm (không thêm hợp chất thử nghiệm) được thực hiện như một phản ứng tối đa. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong các đơn vị huỳnh quang tương đối (RFU) và có thể xác định bằng cách sử dụng các tín hiệu tối đa trong bước bổ sung/kích thích thứ 2 hoặc bằng cách tính toán độ lệch giữa tín hiệu tối đa và tín hiệu tối thiểu trong các bước bổ sung/kích thích thứ 2. Việc ước chế tín hiệu được ước lượng cho mỗi nồng độ hợp chất thử nghiệm trong ba lần. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism để xác định giá trị IC₅₀ cho hợp chất thử nghiệm.

Veratridin và nọc độc bọ cạp từ loài bọ cạp *Leiurus quinquestriatus* có thể được mua từ Sigma-Aldrich (St.Louis, MO). Các dung dịch gốc đã được điều chế thành 10mM (veratridin) trong DMSO và 1mg/mL (nọc độc bọ cạp) trong nước khử ion hóa. Các cơ chủ vận kênh natri được pha loãng trong đệm thử nghiệm với nồng độ gấp 4 lần nồng độ cuối cùng là 2-25 μ M đối với veratridin và 2-20 μ g/ml đối với nọc độc bọ cạp.

Hợp chất thử nghiệm đã được tổng hợp thành dung dịch gốc 2 - 10mM trong DMSO. Các dung dịch gốc đã được pha loãng tiếp trong DMSO theo các bước pha loãng liên tiếp và sau đó được chuyển tới đệm thử nghiệm như là gấp 4 lần nồng độ thử nghiệm cuối cùng. Hợp chất thử nghiệm được thêm vào ở bước bổ sung đầu tiên (tiền kích thích) theo kết quả đọc động học. Tất cả các nồng độ hợp chất thử nghiệm được đánh giá trong ba lần.

Hợp chất 1, 2, 3, 12, 13, 16, 26, và 32 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ thấp hơn 0,13 μ M; Hợp chất 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, và 28 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ nằm giữa 0,13 và 1,0 μ M; Hợp chất 14, 17, 19, 21, 22, và 23 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ lớn hơn 1,0 μ M và thấp hơn 20,0 μ M.

Hợp chất 54 cho thấy giá trị NaV1.7 IC₅₀ thấp hơn 0,1 μ M. Hợp chất 35, 43, 46, 49, 55, 57, và 59 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ nằm giữa 0,1 μ M và 0,5 μ M. Hợp chất 34, 48, 49, 50, 51, 56 và 68 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ lớn hơn 0,5 μ M và nhỏ hơn hoặc bằng 1,0 μ M. Hợp chất 42, 45, 47, 52, và 58 cho thấy các giá trị NaV1.7 IC₅₀ lớn hơn 1,0 μ M và nhỏ hơn 20,0 μ M.

Thử nghiệm vật lý điện Patchliner *In-Vitro*

Việc ghi đếm dòng natri từ các dòng tế bào HEK293 ổn định biểu hiện NaV1.7 hoặc NaV1.5 được thực hiện trên thiết bị Patchliner®, Nanion Technologies. Patchliner® là một tấm nền kẹp tế bào hoàn toàn tự động có kích thước phù hợp và có thể ghi đếm đồng thời lên đến tám tế bào đơn với đầu $G\Omega$.

Trong các thử nghiệm kẹp tế bào, các tế bào đã được nuôi cấy với điều kiện nuôi cấy tiêu chuẩn trong môi trường *Dulbecco's Modified Eagles* được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, glutamin và HEPES. Các tế bào đã được thu hoạch và giữ trong huyền phù đến 4 giờ mà không có sự thay đổi đáng kể nào về chất lượng hay khả năng kẹp tế bào. Việc ghi đếm bằng kẹp giữ cả tế bào được tiến hành theo quy trình chuẩn Nanion cho thiết bị Patchliner®. Các thử nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ phòng.

Các giao thức điện áp đã được thiết kế để thiết lập: 1) biên độ dòng điện đạt đỉnh (I_{max}), 2) điện thế thử nghiệm (V_{max}) và 3) điện thế bán bất hoạt ($V_{1/2}$) cho mỗi tế bào trong tám tế bào riêng lẻ. Để xác định $V_{1/2}$, một giao thức bất hoạt tình trạng ổn định chuẩn đã được thực hiện bằng cách sử dụng một loạt 15 tiền xung khử cực 500ms với lượng tăng 10mV (bắt đầu từ -130mV) và ngay lập tức tiếp theo là xung thử nghiệm 10 ms đạt đến V_{max} . Để ước lượng ái lực của hợp chất thử nghiệm với trạng thái bất hoạt của kênh natri (K_i), điện thế duy trì cho mỗi tế bào đã được đặt tự động đến mức $V_{1/2}$ được tính toán từ dữ liệu bất hoạt tình trạng ổn định. Dòng điện đã được kích hoạt với các giao thức điện áp sau: giữ tại $V_{1/2}$ trong 2-5 giây, trở về -120mV trong 5-10ms để giảm bất hoạt nhanh, tiếp đến bước kiểm tra điện thế (V_{max}) trong 10-20 ms. Giao thức điện áp này được lặp lại mỗi 10 giây để thiết lập đường cơ sở với việc bổ sung 2-3 đệm sau khi bổ sung hợp chất thử nghiệm. Sự ức chế lệ thuộc liều được phân tích bằng cách sử dụng Gói phân tích dữ liệu Nanion.

Hợp chất 1, 2, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29 và 32 cho thấy các giá trị IC_{50} của NaV1.7 hơn 0,1 μM ; Hợp chất 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25 và 33 cho thấy các giá trị IC_{50} của NaV1.7 nằm giữa 0.1 và 1.0 μM .

Hợp chất 44, 49, 53, 54, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, và 69 cho thấy các giá trị IC_{50} của NaV1.7 nhỏ hơn 0,1 μM . Hợp chất 34 và 52 cho thấy giá trị IC_{50} của NaV1.7 lớn hơn 0,1 μM và nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 μM . Hợp chất 47 và 58 cho thấy

các giá trị IC₅₀ của NaV1.7 lớn hơn 1.0 μ M và nhỏ hơn 10,0 μ M. Hợp chất 44, 49, 56, và 58 cho thấy giá trị IC₅₀ của NaV1.5 lớn hơn 10,0 μ M (IC₅₀ như được đo trong Thử nghiệm vật lý điện Patchliner như mô tả trong phần này bắt đầu từ đoạn [00305]).

Thử nghiệm ức chế sắc tố tế bào P450 (CYP450) *In-vitro*

Chúng tôi đánh giá sự tương tác của các ứng viên thuốc với các enzym sắc tố tế bào P450 là yếu tố quyết định chính của sự đào thải thuốc thông qua sự trao đổi chất oxy hóa sử dụng thử nghiệm sàng lọc CYP450 (Vivid® CYP450, Invitrogen) trên cơ sở huỳnh quang, phù hợp với liều lượng cao, theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Nói tóm lại, hợp chất thử nghiệm tại bốn nồng độ khác nhau (μ M- 6,0, 2,0, 0,7, 0,2), đối chứng dương (Ketoconazol) và đối chứng dung môi đã được ủ ở nhiệt độ phòng trong các giếng riêng biệt của đĩa vi tấm 96 giếng với phức hợp enzym CYP3A4 trong 20 phút. Huỳnh quang trước đọc (Ex- 485 nm/em- 530 nm) được đo lúc bắt đầu ủ sử dụng máy đọc đơn sắc vi tấm TECAN Safire² để xác định mức phát huỳnh quang nền. Vào cuối giai đoạn ủ, cơ chất enzym và đồng enzym đã được thêm vào và phản ứng đã được theo dõi động học trong 1 giờ bằng cách đo huỳnh quang mỗi phút. Tác động của hợp chất thử nghiệm đối với việc ức chế chuyển hóa CYP3A4 của cơ chất đã cho được xác định bằng cách tính toán hệ số của tỷ lệ phản ứng hiệu quả trong sự hiện diện của hợp chất thử nghiệm so với tỷ lệ của phản ứng đó nhưng lại không có chất ức chế.

Hợp chất 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, và 22 cho thấy sự ức chế CYP3A4 ở mức 0-25% ở nồng độ thử nghiệm 6 μ M; Hợp chất 5, 6, 8, 10 và 16 cho thấy sự ức chế CYP3A4 ở mức 25-50% ở nồng độ thử nghiệm 6 μ M; Hợp chất 1, 2, 3, 4, 12, 20 và 32 cho thấy sự ức chế CYP3A4 ở mức 50-100% ở nồng độ thử nghiệm 6 μ M.

Thử nghiệm *in vivo*

Thử nghiệm Formalin

Thử nghiệm Formalin (biểu hiện đau) tạo ra hai giai đoạn phản ứng, giai đoạn 1 (0-10 phút sau khi tiêm formalin) có liên quan đến thương tổn trực tiếp trên thụ thể tại các đầu mút thần kinh cảm giác và cơn đau hậu phẫu thuật và đau vết thương, trong khi giai đoạn 2 (11 đến 40 phút sau tiêm formalin) thì liên quan đến đau thần kinh-đau viêm giống như là viêm khớp (đau khớp).

Mỗi động vật được cho thích nghi với môi trường trong 2-3 ngày trước khi thử nghiệm. Sau khi đã thích nghi môi trường, hợp chất thử nghiệm, nhóm đối chứng dương, chẳng hạn mexiletin hoặc lidocain, được biết đến dùng để ức chế cơn đau, hoặc đối chứng tá dược lỏng, chẳng hạn như nước muối, được tiêm vào màng bụng hoặc đưa thẳng vào dạ dày theo đường miệng từ 15-20 phút trước khi dùng formalin. Thời gian sử dụng hợp chất thử nghiệm được ghi lại. Dung dịch Formalin (1,25%) trong PBS được tiêm dưới da (s.c) với thể tích 50 μ l vào mặt gan bàn chân sau mỗi con chuột tại thời điểm (T) = 0 phút. Mỗi con vật sau đó được đặt trong buồng có thể được quan sát rõ ràng. Bắt đầu quan sát tại T = 1 phút và tiếp tục đến 60 phút sau khi tiêm. Số lần nhả mặt sợ hãi (liếm, cắn, hoặc lắc) mỗi phút được ghi lại bằng một máy phân tích thụ cảm tự động cho mỗi con vật (Yaksh *et al.* "Hệ thống phát hiện nhả mặt một cách tự động để sử dụng trong thử nghiệm sinh học thụ cảm formalin," *J. Appl. Physiol.* 2001; 90: 2386-2402). Việc này đã được thực hiện bằng cách đo chuyển động của một dải kim loại nhỏ (0,5 gam) được đặt ở mặt cá chân gần chân được tiêm 15-30 phút trước khi dùng hợp chất thử nghiệm. Formalin đã được tiêm vào chân với mảnh kim loại và sau đó được đặt vào trong buồng quan sát mà không bị kiểm chế dưới một hệ thống dò điện từ. Số lần rung chân được phát hiện bởi hệ thống và đếm tự động bằng cách sử dụng máy tính. Vào cuối thử nghiệm, file tài liệu đã được ghi lại có chứa thông tin nhận dạng của mỗi con vật và số lần rung hoặc nhả mặt mỗi phút trong suốt quá trình. Thử nghiệm Foot fault đã được tiến hành 75 phút sau khi dùng thuốc. Những quan sát khác về thay đổi chuyển động như bất động và lên cơn đã được ghi lại trong suốt quá trình nghiên cứu. Vào cuối giai đoạn nghiên cứu, các con vật được cho chết một cách nhân đạo.

Đối với mỗi hợp chất được thử nghiệm, điểm số riêng lẻ được thu thập bằng cách tính toán tổng số lần rung hoặc nhả mặt từ thử nghiệm formalin. Việc giảm phản ứng với cơn đau thu được cho mỗi hợp chất sau đó được thể hiện ở dạng tỷ lệ phần trăm của sự ức chế (% ức chế) trên tá dược lỏng (đối chứng), tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế} = [(\text{điểm của hợp chất thử nghiệm} - \text{điểm của tá dược lỏng}) / (\text{điểm của đối chứng})] \times 100\%.$$

Hợp chất 1, 2, 6, 8 và 12 cho thấy độ giảm đáp ứng đau là 24-78% (thử nghiệm formalin, giai đoạn 1) và 29-73% (thử nghiệm formalin giai đoạn 2) so với đối chứng

tá được lỏng ở các liều từ 3 đến 30 mg/kg dùng theo đường trong bụng.

Hợp chất 1 cho thấy độ giảm đáp ứng đau là 14% (thử nghiệm formalin, giai đoạn 1) và 17% (thử nghiệm formalin giai đoạn 2) so với đối chứng tá được lỏng ở liều 75 mg/kg dùng theo đường miệng.

Hợp chất 12 đã cho thấy độ giảm đáp ứng đau là 13-24% (thử nghiệm formalin, giai đoạn 1) và 29-43% (thử nghiệm formalin giai đoạn 2) so với đối chứng tá được lỏng ở liều 150 μ L của dung dịch trọng lượng/thể tích 1% hoặc 2% thông qua dùng khu trú.

Thắt dây thần kinh hông một phần ("PSNL") và mô hình bệnh thần kinh tiểu đường do tiêm streptozotocin ("STZ")

Mô hình thắt dây thần kinh hông một phần được kết hợp với đau thần kinh như phình đĩa đệm cột sống. Mô hình bệnh tiểu đường được kết hợp với tổn thương thần kinh do tiểu đường, đó là một trong những biến chứng nghiêm trọng ở bệnh nhân tiểu đường.

Phương pháp thắt dây thần kinh hông một phần (PSNL)

Chuột đực loài Sprague-Dawley nặng 250-350g lấy từ những nguồn động vật thích hợp đã được gây mê với 2,5% isofluran. Một chân sau đã được cạo sạch, và da được khử trùng bằng iốt 0,5% và cồn 75%. Tất cả các dụng cụ phẫu thuật đã được khử trùng trước khi phẫu thuật và giữa các con vật. Tiến hành rạch vết rạch (1 cm) vào giữa đùi song song với nơi phân bố cơ bắp và dây thần kinh hông. Cơ được bày ra và mổ xẻ tại mối nối của hai cơ (femoris bắp tay) và được biểu thị bởi đường màng cơ có màu sáng (trắng). Dây thần kinh hông nằm ngay dưới cơ và được móc ra bằng cây kim có đầu tròn 18-20G (cong 90 độ); dây thần kinh hông được đặt phẳng trên đầu mũi kim và xấp xỉ một nửa đường kính của dây thần kinh được buộc chặt với chỉ khâu 7-0. Phản ứng co giật ở chân bị thương cho thấy là đã buộc chặt thành công. Sau khi kiểm tra việc cầm máu, bupivacain 0,1-0,2 ml (0,125%) đã được đưa vào những nơi rạch, cơ và màng cơ lân cận được khâu lại với chỉ khâu tự tiêu 5-0. Da được khâu bằng chỉ khâu tự tiêu và keo mô. Nhóm đối chứng sử dụng động vật phẫu thuật giả (khoảng 8-10 con) đã trải qua phẫu thuật tương tự nhưng không thắt dây thần kinh. Chúng được trả lại vào lồng sau khi hồi phục gây mê.

Mô hình bệnh thần kinh tiểu đường do tiêm streptozotocin ("STZ")

Chuột đực loài Sprague-Dawley nặng 250-350g lấy từ những nguồn động vật thích hợp được sử dụng. Bệnh tiểu đường tuýp I được tạo ra bởi một liều tiêm duy nhất, (tiêm màng bụng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp) 50-100 mg/kg streptozotocin (STZ, Sigma Chemicals, St. Louis, MO hoặc VWR) được hòa tan trong natri xitrat (0,01 M, pH 4.5). Con vật giả vờ được cho tiêm hoặc nước muối hoặc tá được lỏng. Sau một thời gian chờ đợi khoảng hai ngày, sự xuất hiện của bệnh tiểu đường đã được khẳng định ở chuột được tiêm STZ bằng cách đo nồng độ glucoza huyết tương trong các mẫu máu lấy từ tĩnh mạch đuôi sau 6 giờ nhịn đói. Mức glucoza được thử nghiệm sử dụng một màn hình mini theo dõi glucoza (bộ kit đo đường huyết AnphaTRAK 2, do Abbott Laboratories cung cấp). Tiến hành sàng lọc tăng đường huyết ở con vật được tiêm STZ, với chỉ con vật có mức glucoza trong máu ≥ 300 mg/dl được chọn để nghiên cứu. Mức glucoza trong nhóm các động vật giả vờ vẫn ở mức bình thường. Các thông số khác (lượng nước, lượng thức ăn, và trọng lượng cơ thể) được theo dõi trước khi điều trị với hợp chất thử nghiệm và cả theo dõi sau khi ngừng điều trị.

Hiệu quả giảm đau của hợp chất thử nghiệm được thể hiện bằng phục hồi theo phần trăm (% phục hồi) so với đường cơ sở của nhóm đối chứng giả vờ và được tính theo công thức:

$$\% \text{ phục hồi} = 100\% - \left\{ \left[\left(\text{trung bình của nhóm giả vờ} - \text{trung bình của nhóm dùng hợp chất thử nghiệm} \right) / \left(\text{trung bình nhóm giả vờ} - \text{trung bình của nhóm dùng tá được lỏng} \right) \right] \times 100\% \right\}$$

trong đó "trung bình của nhóm giả vờ" dùng để chỉ điểm trung bình ở nhóm giả vờ mổ; "trung bình của nhóm dùng hợp chất thử nghiệm" dùng để chỉ điểm trung bình trong nhóm PSQL (con vật được thắt dây thần kinh hông một phần) hoặc nhóm bệnh tiểu đường (con vật được xử lý với STZ) được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm; "trung bình nhóm dùng tá được lỏng" đề cập đến điểm trung bình trong nhóm PSQL hoặc nhóm bệnh tiểu đường chỉ được điều trị với tá được lỏng. Công thức trên được sử dụng để thu thập dữ liệu cho các thử nghiệm hành vi *in vo* sau đây.

Các thử nghiệm hành vi sau đây được thực hiện (ví dụ, thử nghiệm bàn chân, thử nghiệm áp lực chân, và thử nghiệm von Frey) bắt đầu vào ngày 3 và sau đó mỗi tuần một lần sau phẫu thuật hoặc sau khi sử dụng làm tác nhân gây bệnh tiểu đường.

Hợp chất thử nghiệm đã được thử nghiệm bắt đầu từ tuần 1 trong mô hình PSNL và ở tuần 5 trong mô hình bệnh thần kinh tiểu đường để đánh giá hiệu quả liệu pháp đối với cơn đau mãn tính do thần kinh được thiết lập.

Phòng ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của đau thần kinh

Hợp chất được đề cập theo sáng chế này được thử nghiệm bắt đầu điều trị với hợp chất trước khi phẫu thuật PSNL và/hoặc ngay sau khi phẫu thuật PSNL và được tiếp tục với chế độ liều uống hàng ngày trong nhiều ngày để đánh giá tác dụng phòng ngừa và/hoặc làm chậm sự phát triển của cơn đau thần kinh trước khi cơn đau hình thành hoặc sau khi ngưng dùng thuốc. Để thử nghiệm hợp chất có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của cơn đau thần kinh trong mô hình PSNL, việc điều trị với hợp chất được bắt đầu vào ngày 1 (3-4 giờ sau khi phẫu thuật PSNL) và tiếp tục trong hai tuần cho đến ngày 15. Các phản ứng với cơn đau được đánh giá bằng các thử nghiệm hành vi, ví dụ, thử nghiệm von Frey, thử nghiệm bàn chân, hay thử nghiệm áp lực chân, tất cả đều được mô tả trong sáng chế này, chúng được thử nghiệm trước phẫu thuật và cứ mỗi ba ngày sau phẫu thuật (ví dụ, vào ngày thứ 2, ngày thứ 5, ngày 8 ngày 11 và ngày 14 sau phẫu thuật) và so sánh với nhóm giả, nhóm tá dược lỏng và nhóm hợp chất trong đó điều trị bằng hợp chất bắt đầu vào ngày thứ 7 sau phẫu thuật PSNL và tiếp tục cho đến ngày 15. Các thử nghiệm hành vi được tiến hành mỗi ba ngày sau khi ngưng sử dụng thuốc (ví dụ, vào ngày 18, ngày 21, ngày 24 và ngày 27 sau phẫu thuật).

Bệnh lý thần kinh tiểu đường và hiệu quả trị tiểu đường khi dùng liều lượng liên tục

Hợp chất được đề cập theo sáng chế này được thử nghiệm trong mô hình chuột STZ mắc bệnh tiểu đường bằng cách sử dụng liều dài hợp chất trong ít nhất 7 ngày để đánh giá các tác dụng giảm đau và điều trị tiểu đường của hợp chất. Hiệu quả giảm đau của hợp chất có thể được đánh giá bằng các thử nghiệm hành vi (ví dụ, thử nghiệm von Frey, thử nghiệm bàn chân, và thử nghiệm áp lực chân được mô tả trong sáng chế này). Hiệu quả chống bệnh tiểu đường của hợp chất có thể được đánh giá dựa trên mức độ cải thiện glucoza, lượng thức ăn, nước uống nạp vào ở nhóm điều trị sử dụng hợp chất so với nhóm dùng tá dược lỏng không được điều trị và nhóm bình thường, nhóm đối chứng giả vờ bệnh tiểu đường.

Tăng cảm giác đau nhiệt độ (Thử nghiệm bàn chân):

Thử nghiệm Bàn chân đánh giá ngưỡng nhiệt của bàn chân.

Chuột được đặt lên mặt kính của máy kiểm tra nhiệt (Model 336, IITC/Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) và đã được cho thích nghi trong 10 phút trước thử nghiệm trên mặt kính ở nhiệt độ phòng. Con vật được đặt trong các phòng với nhiệt độ của mặt kính được duy trì ổn định ở mức 30-32°C. Một nguồn nhiệt bức xạ di động đã được đặt dưới tấm kính và tập trung vào bàn chân sau của mỗi con chuột. Thiết bị này đã được thiết lập ở cường độ làm ấm 55% (tỷ lệ làm ấm ~ 3°C mỗi giây) và ngắt trong 10 giây. Độ trễ của việc rút chân đã được ghi lại bởi một máy đếm kỹ thuật số. Ngưỡng nhiệt đã được xác định là độ trễ rút chân trung bình lấy từ hai đến ba thử nghiệm liên tiếp của cả hai bàn chân sau. Ngắt nhiệt trong 10 giây để ngăn chặn xảy ra tổn thương mô.

Tăng cảm giác đau cơ học (Thử nghiệm áp lực bàn chân)

Thử nghiệm áp lực bàn chân đánh giá ngưỡng cơ học đau nhức, thể hiện ở đơn vị gram và được đo bằng thiết bị *Ugo Basile Analgesiometer (Varese, Italy)*.

Thử nghiệm đã được tiến hành bằng cách áp dụng một áp lực độc hại (gây đau đớn) đến bàn chân sau. Bằng cách nhấn bàn đạp để kích hoạt động cơ, lực được tăng (32 g/s) theo thang tuyến tính. Khi con vật thể hiện cơn đau bằng việc rút các chân hay kêu lên, bàn đạp ngay lập tức được nhả ra và cơn đau nhức được đo trên thang điểm (tiến hành ngắt ở 150g để tránh gây tổn thương mô) (Courteix *et al.* Nghiên cứu về sự nhạy cảm của mô hình đau do bệnh tiểu đường ở chuột đối với một loạt thuốc giảm đau. Pain 1994, May ; 57 (2): 153-160.) Cả hai bàn chân sau được sử dụng để đánh giá tăng cảm giác đau cơ học. Tiến hành ít nhất hai thử nghiệm, cách nhau 10 phút, cho mỗi con chuột, và giá trị trung bình được sử dụng. Một buổi thử nghiệm cho một con chuột cụ thể đã bắt đầu sau 5 phút thích nghi hoặc ngay khi con chuột ngừng thăm dò và tỏ ra thích nghi với môi trường thử nghiệm.

Bệnh đau xúc giác (Thử nghiệm Von Frey)

Thử nghiệm Von Frey định lượng độ nhạy cảm cơ học của bàn chân. Thử nghiệm này sử dụng kích thích không độc và do đó được coi là cách đo lường cảm giác đau xúc giác.

Các con vật được đặt dưới những hộp nhựa trên một sàn lưới thép, cho phép các

bàn chân được tiếp xúc hoàn toàn với sàn. Thích nghi hành vi được cho phép trong ít nhất 5 phút. Ngưỡng rút chân cơ học (PWTs) được đo bằng mô hình thử nghiệm lên xuống. Những sợi Von Frey trong các đợt tăng lên của lực theo chu trình (2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 15.0, 26, 60 g hoặc kích thước 4.31, 4.56, 4.74, 4.93, 5.07, 5.18, 5.46, 5.88) được áp dụng trong một khoảng thời gian 2 -3 giây lên giữa bàn chân ở các con vật đau thần kinh (ví dụ, PSNL hoặc bệnh tiểu đường). Ứng dụng trên được thực hiện ở khu vực trung tâm của bề mặt bàn chân, tránh các miếng đệm chân. Chất kích thích 4.0-g đã được áp dụng đầu tiên. Bất cứ khi nào phản ứng rút chân đối với thử nghiệm xảy ra, thử nghiệm von Frey nhỏ hơn tiếp theo đã được áp dụng. Bất cứ khi nào một phản ứng tiêu cực xảy ra, thử nghiệm von Frey cao hơn tiếp theo được áp dụng. Thử nghiệm này tiếp tục cho đến khi (1) các phản ứng của hơn bốn chất kích thích (tổng 3-5 thử nghiệm) sau khi thu được thay đổi phản ứng đầu tiên hoặc (2) đạt tới điểm kết thúc trên/dưới của sợi von Frey (uốn cong). Nếu con vật không phản ứng với bất kỳ sợi von Frey nào, một giá trị 26 g, tương ứng với đợt gia tăng tiếp theo trong sợi von Frey chỉ định, được chỉ định làm ngưỡng. Các thử nghiệm được tiếp tục cho đến khi sợi với lực nhỏ nhất để tạo ra một cái giật nhẹ nhanh ở chân được xác định hoặc khi đạt được lực ngưng xấp xỉ 26g. Lực ngưng lại này đã được sử dụng, bởi vì nó thể hiện xấp xỉ 10% trọng lượng cơ thể của động vật và để ngăn sự tăng lên của toàn bộ các chỉ do việc sử dụng các sợi cứng hơn, mà sẽ làm thay đổi bản chất của kích thích. Giá trị của mỗi sợi được xác nhận hàng tuần bằng cách đo độ lớn bằng gam được tác động bởi sợi khi tiếp xúc với cân bằng điện tử. Những sợi này chỉ được sử dụng khi chuột đứng yên và đứng trên cả bốn chân. Một phản ứng rút chân được coi là hợp lệ nếu chân sau nhấc lên khỏi nền hoàn toàn. Mặc dù không thường xuyên, nếu một con chuột bước đi ngay lập tức sau khi sử dụng sợi thay vì chỉ đơn giản là nhấc chân lên, sợi được sử dụng lại. Hiếm khi, chân sau chỉ rung lên sau một lần ứng dụng duy nhất; khi chân sau không được nâng lên khỏi nền, như vậy không được coi là phản ứng rút chân. Một thử nghiệm bao gồm sử dụng một sợi von Frey lên chân sau năm lần trong các khoảng thời gian 5 giây hoặc ngay khi chân sau đã được đặt thích hợp trên nền. Nếu việc rút chân không xảy ra trong năm lần sử dụng sợi von frey cụ thể, sợi lớn hơn tiếp theo trong loạt được sử dụng theo cách tương tự. Khi chân sau rút lại hoặc bốn hoặc năm lần trong tổng số năm lần bởi một sợi cụ thể, giá trị của sợi đó tính bằng gam được coi là ngưỡng rút chân. Một khi ngưỡng đã được xác định cho chân sau trái, các quy trình

thử nghiệm tương tự được lặp lại trên chân sau phải ngay sau 5 phút.

Chịu tải trọng nặng (bệnh đau tự phát)

Thử nghiệm chịu tải trọng được tiến hành trong mô hình thất dây thần kinh hông một phần theo sáng chế này. Những con chuột được thử nghiệm sự nhạy cảm tăng cao và cơn đau tự phát trong các thử nghiệm chịu tải trọng, sử dụng máy thử Incapacitance (Linton Instruments, Norfolk, UK). Con chuột được đặt vào hộp nhựa của thiết bị. Áp lực chân thích hợp trong giai đoạn này (1-2 giây) được hiển thị riêng biệt cho chân phải và chân trái. Tỉ số giữa áp lực chân phải và chân trái được tính toán là tỉ số hệ số phân bố trọng lượng chân sau trái/phải. Thử nghiệm chịu tải trọng được lặp lại 3 lần trong 5 phút. Tỉ số phân bố trung bình trong 3 lần thử nghiệm được tính toán.

Trong mô hình thất dây thần kinh hông một phần (PSNL), hợp chất 1 và 2 cho thấy sự phục hồi 49-62% (thử nghiệm áp lực chân), 59-73% (thử nghiệm bàn chân) và 50-66% (thử nghiệm chịu tải trọng) so với nhóm dùng tá dược lỏng ở liều lượng 30 mg/kg theo đường màng bụng. Hợp chất 1 và 2 không có tác dụng đáng kể trong các thử nghiệm loạn cảm đau được đo 30-60 phút sau khi sử dụng thuốc.

Trong mô hình thất dây thần kinh hông một phần (PSNL), hợp chất 49 và 54 cho thấy phục hồi 28-32% (thử nghiệm áp lực chân), 54-63% (thử nghiệm bàn chân) và 40-65% (thử nghiệm chịu tải trọng) so với nhóm dùng tá dược lỏng với liều lượng 10mg/kg dùng theo đường miệng và 64-85% (thử nghiệm áp lực chân), 81-90% (thử nghiệm bàn chân) và 64-75% (thử nghiệm chịu tải trọng) so với nhóm dùng tá dược lỏng với liều 30 mg/kg dùng theo đường miệng. Không có tác dụng đáng kể nào trong các thử nghiệm loạn cảm đau so với đối chứng tá dược lỏng được đo trong 30 phút sau khi sử dụng thuốc. Đến 90% đảo ngược lại loạn cảm đau so với nhóm dùng tá dược lỏng thường được dự kiến 2 giờ sau khi dùng thuốc.

Mô hình bệnh thần kinh tiểu đường do tiêm streptozotocin (STZ), hợp chất 15 và 49 cho thấy phục hồi từ 66-68% (thử nghiệm áp lực chân), khoảng 93-100% (thử nghiệm bàn chân) so với nhóm dùng tá dược lỏng tại liều lượng 30mg/kg theo đường tiêm màng bụng hoặc đường uống và không có tác dụng đáng kể nào trong thử nghiệm loạn cảm đau so với nhóm dùng tá dược lỏng khi được đo 30 phút sau khi dùng thuốc. Đến 90% đảo ngược lại loạn cảm đau so với nhóm dùng tá dược lỏng thường được dự

kiến sau khi lặp lại dùng thuốc 9 ngày.

Mô hình đau quần quai (Đau viêm ổ bụng)

Mô hình đau quần quai với axit axetic được kết hợp với đau nội tạng (đau bụng, như là đau dạ dày, và cơn đau gây ra bởi, ví dụ, tắc nghẽn ống dẫn mật và sỏi thận). Thử nghiệm đau quần quai đánh giá cơn đau nội tạng cấp tính.

Sau khi thích nghi trong 2-3 ngày, hợp chất thử nghiệm, nhóm đối chứng dương hoặc nhóm dùng tá dược lỏng được tiêm màng bụng (i.p.) hoặc đưa trực tiếp vào dạ dày bằng ống trong 15-30 phút trước khi dùng axit axetic. Thời điểm sử dụng hợp chất thử nghiệm được ghi lại. Đối với chuột: Phương pháp A: dung dịch axit axetic 0,6% trong nước muối được tiêm qua màng bụng với thể tích 10 ml/kg; Phương pháp B: dung dịch axit axetic 1,2% trong nước muối được tiêm qua màng bụng với thể tích 5 ml/kg. Đối với chuột: axit axetic 4% trong nước muối được tiêm qua màng bụng với thể tích 2 ml/kg tại T = 0 phút. Mỗi con vật được đặt trong một lồng nhựa trong suốt. Tại T = 5 phút, số lượng các cơn đau quần quai được đếm trong khoảng thời gian 45 phút. Ngoài ra, các cơn đau quần quai được đếm trong khoảng thời gian dài 5 phút và lặp lại mỗi 5 phút, bắt đầu từ T = 5 phút trong khoảng thời gian 45 phút.

Đối với mỗi hợp chất đã được thử nghiệm, điểm số riêng lẻ được thu thập bằng cách tính toán tổng số các cơn đau quần quai trong khoảng thời gian nghiên cứu. Việc giảm đau thu được cho mỗi hợp chất sau đó được thể hiện là phần trăm ức chế (% ức chế) trên kiểm soát (chất dẫn), tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế} = \frac{[(\text{điểm nhóm dùng hợp chất thử nghiệm} - \text{điểm nhóm dùng tá dược lỏng}) / (\text{điểm nhóm dùng tá dược lỏng})] \times 100\%}{}$$

trong đó "điểm nhóm dùng hợp chất thử nghiệm" dùng để chỉ nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm hoặc cơ chất; "điểm nhóm dùng tá dược lỏng" dùng để chỉ nhóm được chỉ điều trị bằng tá dược lỏng.

Hợp chất 2 thử nghiệm trên chuột cho thấy mức giảm đau 48-58% so với nhóm dùng tá dược lỏng với liều lượng 10-30 mg/kg dùng qua đường màng bụng.

Hợp chất 49, 53, và 54 (Phương pháp B) cho thấy mức giảm đau từ 25-35% với liều lượng 10mg/kg dùng theo đường miệng (chuột C57). Hợp chất 2, 15, 49, 53 và 54 cho thấy mức giảm đau 37-47% với liều lượng 30mg/kg dùng theo đường miệng và

54-75% qua đường tiêm màng bụng (chuột C57).

Ngứa/ mô hình bệnh ngứa

Ngứa hoặc hành vi gãi ở con vật nghiên cứu có thể được sử dụng như một cách đo cảm giác ngứa.

Gãi được phân tích bằng cách đếm số lượng vết gãi xước từ video được ghi lại hoặc quan sát trực tiếp bằng mắt, hoặc bằng cách sử dụng máy phân tích tự động (mua từ Đại học California, San Diego, CA). Sử dụng máy phân tích tự động, ngứa được đo bằng cách đo sự chuyển động của một miếng kim loại nhỏ (0,5 gam) được đặt trên mắt cá chân gần chân sau của con vật trước khi tiêm tác nhân gây ngứa. Tác nhân gây ngứa như histamin hydroclorua (5mg/ml nước muối, 20ml/chuột nhỏ hoặc 50 ml/chuột lớn) hoặc serotonin hydroclorua (5 mg/ml nước muối, 20ml/chuột nhỏ, 50 ml/chuột lớn) được tiêm vào vị trí xương bả vai đã được cạo của động vật để gây ngứa da cục bộ.

Những chỗ tiêm được chọn sao cho chỉ tiếp cập được bằng cẳng chân sau với mảnh kim loại và khi con vật sử dụng chân sau gãi vùng đó, hành động gãi nhịp nhàng, (khác biệt so với việc chải chuốt được thực hiện bởi chi trước) được ghi lại.

Sau khi tiêm của tác nhân gây ngứa hoặc qua da (i.d) hoặc tiêm dưới da (s.c), con vật được đặt không bị kiểm chế bên trong buồng quan sát (thường là 22 x 22 x 24 cm) trên một hệ thống máy dò điện từ. Số lượng các vết gãi trên vùng xương bả vai tiêm được phát hiện bởi hệ thống và đếm tự động bằng cách sử dụng máy tính trong khoảng thời gian 45 phút - 60 phút. Trong thời gian thử nghiệm, các quan sát như là đếm bằng tay số lượng các vết gãi theo thời gian cũng được ghi lại và so sánh với số lượng được ghi lại bằng máy phân tích tự động.

Để đo hiệu quả của hợp chất thử nghiệm là thuốc ức chế ngứa, hợp chất được đề cập theo sáng chế được hòa tan trong tá dược lỏng thích hợp chẳng hạn hỗn hợp của PEG, Tween và nước (thường là 30% PEG/20% Tween/50% nước) với nồng độ khoảng 1-20% w/v, và khoảng 100µl được áp dụng cho các khu vực cạo hình tròn (khoảng đường kính 20mm), khoảng 15 phút -30 phút trước khi tiêm tác nhân gây ngứa. Đối với hợp chất đưa vào theo đường miệng, 10-30mg/kg hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong một tá dược lỏng, như là nước hoặc PEG/nước (thường là 50% mỗi loại PEG/nước) và được đưa vào bằng ống 30 phút - 45 phút trước khi tiêm các tác nhân gây ngứa. Thay vì sử dụng hợp chất thử nghiệm, đối chứng dương, chẳng hạn

như Lanacan 20%, cũng như đối chứng âm, như là nước muối hoặc tá được lỏng, cũng được riêng biệt đưa vào cơ thể và kết quả được ghi lại.

Đối với mô hình *in vivo* được mô tả ở trên, các dữ liệu thu được được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm giả thuyết thống kê *Student t-test*, phân phối hai bên. Tất cả các dữ liệu được trình bày như là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. ANOVA (phân tích phương sai giữa các nhóm) được sử dụng như một phương pháp để phân tích những tác động tổng thể của phản ứng do liều dùng trong hợp chất thử nghiệm. Đối với hợp chất trong đó cung cấp một giá trị F có ý nghĩa khi được kiểm tra, thử nghiệm Bonferroni sau đó được áp dụng.

Đánh giá hiệu quả chống bệnh tiểu đường trong các mô hình bệnh tiểu đường *in vivo*

Bệnh tiểu đường được tạo ra ở những con chuột như mô tả trong đoạn [00327] trên.

Con vật được lựa chọn nghiên cứu cho thấy những dấu hiệu ổn định của tình trạng tiểu đường, ví dụ, đường huyết tăng, lượng nước và thức ăn nạp vào có tăng nhưng không có sự tăng lên hay giảm xuống của trọng lượng cơ thể. Chỉ có những con với mức glucoza trong máu cuối cùng (nhịn ăn trong 6 giờ từ 8 giờ sáng đến 2 giờ chiều) ≥ 300 mg/dl được sử dụng để nghiên cứu, còn những con cho thấy không có sự tăng lên của đường huyết (mức glucoza trong máu < 300 mg/dl) bị loại khỏi nghiên cứu. Các mức glucoza ban đầu, lượng thức ăn và nước nạp vào hàng ngày và các thử nghiệm hành vi (von Frey, thử nghiệm áp suất chân và thử nghiệm bàn chân) được đo ở mỗi con mỗi tuần một lần trong 28 tuần, và một lần mỗi 2-4 tuần trong khoảng thời gian bổ sung 28-30 tuần. Tại tuần được chọn (bắt đầu từ tuần thứ 6) cho việc thử nghiệm hợp chất, những con chuột bị bệnh tiểu đường được chia thành hai nhóm thử nghiệm: nhóm sử dụng tá được lỏng và nhóm điều trị bằng hợp chất thử nghiệm ($n = 10$ mỗi nhóm). Nhóm giả vờ (chỉ có nước muối mà không tiêm STZ qua màng bụng, $n = 10$) được thêm vào như là một nhóm đối chứng bình thường, không bị tiểu đường. Để giảm thiểu căng thẳng cho con vật do việc phải chịu đựng lặp đi lặp lại hàng ngày, nhóm các động vật tiểu đường điều trị bằng hợp chất được sử dụng liều hàng ngày là 60mg/kg pha với nước uống chứa PEG600 2% và glycofurol 1% (nồng độ hợp chất thử nghiệm trong nước uống dựa vào lượng nước tiêu thụ trung bình hàng ngày của từng con như là giai đoạn tiền sử dụng liều lượng được xác định trước, trong đó trung bình

là 0,1-0,11mg/ml). Nhóm sử dụng tá dược lỏng sử dụng nước uống có chứa PEG600 2% và glycofurol 1% mà không có hợp chất thử nghiệm. Việc điều trị tiếp tục diễn ra trong 9 ngày. Vào ngày thứ 10, nước uống chứa hợp chất thử nghiệm hoặc tá dược lỏng (PEG600 2% và glycofurol 1%) trong các nhóm được thay thế bằng nước uống bình thường. Việc theo dõi mức glucoza, lượng thức ăn và nước uống nạp vào cũng như các thử nghiệm hành vi tiếp tục diễn ra thêm 28-30 tuần. Việc điều trị liên tục với hợp chất 49 ở mức 60mg/kg/ngày pha trong nước uống dẫn đến kết quả là có sự cải thiện nhanh chóng và bền vững đối với cơn đau cơ học (thử nghiệm áp lực chân) và cơn đau do nhiệt (thử nghiệm bàn chân) mà không có sự miễn dịch nhanh. Dần dần, sự đảo ngược đáng kể lên đến 90% của loạn cảm đau cơ học (thử nghiệm von Frey) đã đạt được sau 9 ngày điều trị. Các ngưỡng của thử nghiệm áp lực chân và thử nghiệm bàn chân quay trở lại đường cơ bản trước khi tiến hành điều trị (được đo vào ngày 11, hai ngày sau khi ngưng sử dụng hợp chất), trong khi ngưỡng loạn cảm đau (thử nghiệm von Frey) tiếp tục được đo trên mức đường cơ sở trước cho đến 5 ngày sau khi hợp chất được ngưng sử dụng.

Các Fig.1-3 cho thấy lượng thức ăn nạp vào, mức glucoza, và lượng nước nạp vào tương ứng với nhóm sử dụng tá dược lỏng, nhóm điều trị bằng hợp chất (hợp chất 49, 60mg/kg/ngày), và nhóm giả vờ. Sau khi việc điều trị với hợp chất 49 được dừng lại vào ngày thứ 9 (thời gian điều trị được đánh dấu bằng đường chấm trong mỗi Fig.1-3), nhóm điều trị bằng hợp chất cho thấy cải thiện nói chung về ngoại hình và/hoặc sức khỏe. Cụ thể là, Fig.1, 2, và 3 cho thấy, lượng thức ăn nạp vào, mức glucoza, và lượng nước nạp vào, đều là những biểu hiện của bệnh tiểu đường ở động vật thử nghiệm, đã giảm đáng kể so với nhóm sử dụng tá dược lỏng. Việc giảm đáng kể lượng thức ăn nạp vào, mức glucoza, và lượng nước của nhóm điều trị bằng hợp chất so với nhóm sử dụng tá dược lỏng tiếp tục diễn ra cho đến tuần thứ 52. Nhóm giả vờ cho thấy không có sự thay đổi đáng kể trong lượng thức ăn nạp vào, mức độ glucoza, hay lượng nước uống nạp vào trong suốt quá trình thử nghiệm. Vì độ lệch chuẩn trong nhóm giả vờ thấp hơn 5%, nên không có thanh giềngi nào được hiển thị.

Ví dụ về chất điều biến NAV

Phương pháp chung

Phương pháp (LCMS)

Phương pháp A

Phương pháp LC-MS được thực hiện trên máy dò Acquity H-Class UPLC, máy dò PDA (màng quang điện) và máy dò bốn cực (SQ). Cột được sử dụng là BEH C18 50 X 2.1 mm, 1,7 micron và lưu lượng cột 0,55 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) axit formic 0,1% + amoni axetat 5mM trong nước và (B) axit formic 0,1% trong axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max và quang phổ khối được ghi lại bằng cách sử dụng kỹ thuật ESI. Gradient sau đây được sử dụng để theo dõi tiến độ phản ứng và phân tích các sản phẩm cuối cùng.

Thời gian (phút)	% A	% B
0,01	95	05
0,40	95	05
0,80	65	35
1,20	45	55
2,50	00	100
3,30	00	100
3,31	95	05
4,00	95	05

Phương pháp B

Phương pháp LC-MS được thực hiện trên hệ thống Waters LC alliance 2995, máy dò PDA 2996 và máy dò bốn cực (SQ). Cột được sử dụng là X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 micron và lưu lượng cột là 1,0 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) amoniac 0,1% trong nước và (B) amoniac 0,1% trong axetonitril. Quang phổ UV được ghi nhận tại lambda Max và quang phổ khối được ghi lại bằng cách sử dụng kỹ thuật ESI. Gradient sau đây được sử dụng để theo dõi tiến độ phản ứng và phân tích các sản phẩm cuối cùng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10

12,00	90	10
-------	----	----

Phương pháp C

Phương pháp LC-MS được thực hiện trên hệ thống Waters LC alliance 299, máy dò PDA 2996 và máy dò bốn cực (SQ detector). Cột được sử dụng là X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 micron và lưu lượng cột là 1,0 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) amoniac 0,1% trong nước và (B) amoniac 0,1% trong axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max và quang phổ khối được ghi lại bằng cách sử dụng kỹ thuật ESI. Gradient sau đây được sử dụng để theo dõi tiến độ phản ứng và phân tích các sản phẩm cuối cùng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
11,00	00	100
11,01	100	00
12,00	100	00

Phương pháp D

Phương pháp LC-MS được thực hiện trên hệ thống Waters LC alliance 299, máy dò PDA 2996 và máy dò bốn cực (SQ detector). Cột được sử dụng là X-BRIDGE C18 150 X 4.6 mm X5 micron và lưu lượng cột là 1,0 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) 20mm amoni axetat trong nước và (B) Metanol 100%. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max và quang phổ khối được ghi lại bằng cách sử dụng kỹ thuật ESI. Gradient sau đây được sử dụng để theo dõi tiến độ phản ứng và phân tích các sản phẩm cuối cùng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
5,00	10	90
7,00	00	100
11,00	00	100
11,01	90	10

12,00	90	10
-------	----	----

Phương pháp HPLC

Phương pháp A

Phương pháp HPLC được thực hiện trên máy dò Waters e2695, PDA. Cột được sử dụng là Phenomenex Gemini, C18 150 X 4,6 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 1,00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) axit formic 0,1% trong nước và (B) axit formic 0,1% trong axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Phương pháp B

Phương pháp HPLC được thực hiện trên máy dò Waters e2695, PDA. Cột được sử dụng là Phenomenex Gemini, C18 150 X 4,6 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 1,00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) axit formic 0,1% trong nước và (B) axit formic 0,1% trong Axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00

17,00	100	00
-------	-----	----

Phương pháp C

Phương pháp HPLC được thực hiện trên máy dò Waters e2695, PDA. Cột được sử dụng là X-BRIDGE, C18 150 X 4,6 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 1,00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) Amoniac 0,1% trong nước và (B) Amoniac 0,1% trong Axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Phương pháp D

Phương pháp HPLC được thực hiện trên máy dò Waters e2695, PDA. Cột được sử dụng là X-BRIDGE, C18 150 X 4,6 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 1,00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) Amoniac 0,1% trong nước và (B) Amoniac 0,1% trong Axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	100	00
7,00	50	50
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	100	00
17,00	100	00

Phương pháp HPLC điều chế

Phương pháp A

Phương pháp HPLC điều chế được thực hiện trên máy dò Shimadzu UFLC, LC-20 AP, và máy dò tia UV. Cột được sử dụng là Sulfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 18.00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) HCL 0,1% trong nước và (B) Axetonitril 100%. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây đã được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Phương pháp B

Phương pháp_HPLC điều chế được thực hiện trên máy dò Shimadzu UFLC, LC-20 AP, và máy dò tia UV. Cột được sử dụng là Sulfire OBD, C18 250 X 19 mm, 5 micron và lưu lượng cột là 18.00 ml/phút. Pha động được sử dụng là (A) axit formic 0,1% trong nước và (B) axit formic 0,1% trong Axetonitril. Quang phổ UV được ghi tại mức lambda Max. Gradient sau đây đã được sử dụng.

Thời gian (phút)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Phương pháp C

Phương pháp_HPLC điều chế được thực hiện trên máy dò Shimadzu UFLC, LC-20 AP, và máy dò tia UV. Cột được sử dụng là X-BRIDGE, C18 250 X 19 mm, 5 micron và lưu lượng là 18.00 ml/phút. Pha động được sử dụng (A) Amoniac 0,1%

trong nước và (B) Amoniac 0,1% trong Axetonitril. Quang phổ UV được ghi nhận tại lambda Max. Gradient sau đây được sử dụng.

Thời gian (nhỏ nhất)	%A	%B
0,01	90	10
7,00	10	90
9,00	00	100
13,00	00	100
13,01	90	10
17,00	90	10

Danh sách các từ viết tắt

Ac = Axetyl

EtOAc = etyl axetat

Bn = Benzyl

Boc = tert-Butoxycarbonyl

Bzl = Benzyl

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCC = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide

DCM = Dichlorometan

DEAD = Diethyl azodicarboxylate

DIC = Diisopropylcarbodiimide

DIPEA = Diisopropylethylamine

D.M. water = nước khử khoáng

DME = 1,2-Dimethoxyethane

DMF = N, N-Dimethylformamide

DMSO = Dimethylsulfoxide

EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

Et₂O = Diethyl ether

HOBt = 1-Hydroxybenzotriazole

IPA = rượu Isopropyl

KHMDS = Kali bis(trimetylsilyl)amit

LAH = Liti nhôm hydrua

LDA = Liti diisopropylamit

LHMDS = Liti bis(trimetylsilyl)amit

MOM = Metoxymetyl

NaHMDS = Natri bis(trimetylsilyl)amit

NBS = N-bromosuxinimit

Ph = Phenyl

PMB = p-Metoxybenzyl

Py = Pyridin

TEA = Trietylamin

TFA = axit trifloaxetic

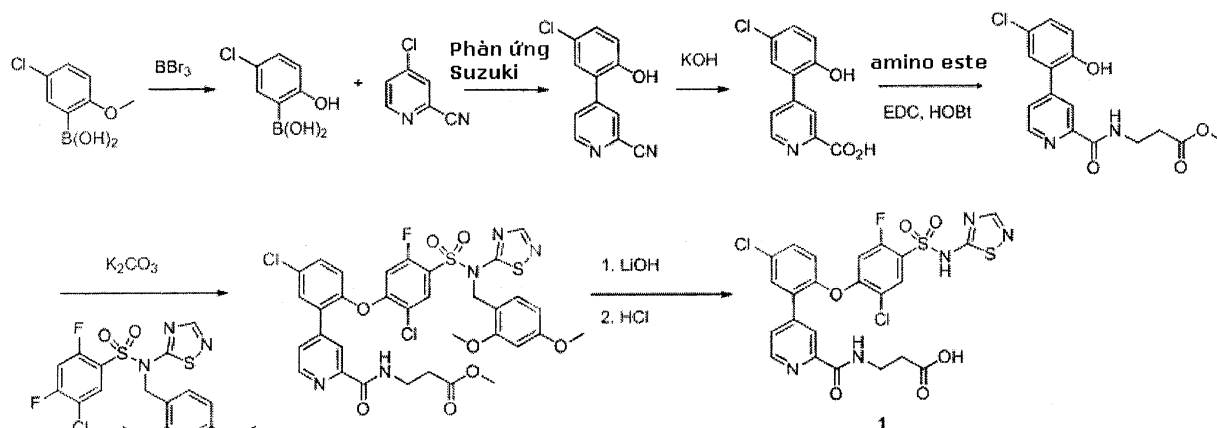
THF = Tetrahydrofuran

Tol = p-Toluoyl

Ví dụ điều chế

Ví dụ 1: Tổng hợp axit 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-thiadiazol-5-ylsulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Sơ đồ 5



Bước 1: Điều chế axit (5-clo-2-hydroxyphenyl)boric

Dung dịch axit 5-clo-2-metoxyphenylboric (10,0g, 53,6mmol) trong diclometan (100ml) được để nguội tới nhiệt độ 5-10°C. Thêm vào hỗn hợp ở trên, 100ml dung dịch botribromit 1M trong DCM được thêm từng giọt vào dung dịch trên bằng cách sử dụng phễu nhỏ cân bằng áp suất, trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được nhỏ từng giọt lên dung dịch natri bicacbonat (600ml) bão hòa ngâm trong đá lạnh. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lớp diclometan được tách ra và do đó lớp nước thu được được để nguội tới nhiệt độ 10-15°C. Dung dịch axit clohydric loãng 1N sau đó được thêm vào lớp nước đã được để nguội ở trên và điều này dẫn đến tạo ra kết tủa. Các chất rắn được lọc trong điều kiện chân không và làm khô đến đủ 9g (hiệu suất: 97%) của sản phẩm. LC-MS: $m/z = 170,9$ (M + H).

Bước 2: Điều chế 4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)picolinonitril

(5-clo-2-hydroxyphenyl) axit boric (1,49g, 8,65 mmol) và kali cacbonat (3.99g, 21,64 mmol) lần lượt được thêm theo thứ tự vào dung dịch 4-clopicolinonitril (1,0g, 7,2 mmol) trong IPA: toluen (7ml: 7ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút bằng cách khử với nitơ. Sau đó tính toán lượng Tetrakis (0,416g, 0,36 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và tiến hành khử nitơ được thêm 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới điều kiện chân không. Nước (50ml) được thêm vào khối thô thu được và dung dịch hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô qua natri sulfat và cô đặc dưới điều kiện chân không để thu sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20-30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0.8g (hiệu suất 48%) sản phẩm chất rắn mong muốn. LC-MS: $m/z = 231,1$ (M + H).

Bước 3: Điều chế 4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)axit picolinic

Dung dịch kali hydroxit (4,276g, 14mmol) trong nước (10ml) được thêm vào dung dịch 4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)picolinonitril (0,5g, 2,17 mmol) trong THF

(20ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc dưới điều kiện chân không. Nước đá lạnh được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó axit hóa có pH nằm trong khoảng 3-6 với HCl 1N. Chất kết tủa rắn thu được được lọc và làm khô đến đủ 0,5g (hiệu suất, 93%) sản phẩm chất rắn. LC-MS: $m/z = 249,8$ ($M + H$).

Bước 4: Điều chế metyl 3- (4- (5-clo-2-hydroxyphenyl)-picolinamido) propanoat)

EDC (0,69g, 3,61 mmol) và HOBT (0,49g, 3,61 mmol) lần lượt được thêm vào dung dịch 4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)axit picolinic (0.6g 2,40 mmol) trong dịch kali hydroxit (4,276g, 14mmol) trong nước (10ml) được cho vào dung dịch 4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)picolinonitril (0,5g, 2,17 mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Beta-alanin metyl este (0,40g, 2,88mol) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C. Sau đó tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (50 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp thu được sau đó được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc dưới điều kiện chân không để thu sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 0-5% Metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,72g (hiệu suất: 89%) sản phẩm mong muốn. LC-MS: $m/z = 335,6$ ($M + H$).

Bước 5: Tổng hợp metyl-3(4-(5-clo-2- (2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl) –N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)picolinamido)propanoat)

Một phần K_2CO_3 (0,59g, 4,3mol) được thêm vào dung dịch metyl 3-(4-(5-clo-2-hydroxyphenyl)picolinamido)propanoat) (0,72g; 2,15 mmol) trong DMF (10ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Một lượng 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit đã được tính toán (1,0g , 2.15mol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng nói trên. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 3 giờ nữa. Sau khi phản ứng hoàn thành, bổ sung thêm nước (10ml) và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp

được rửa sạch bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20-25% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 1,0g (hiệu suất: 60%) sản phẩm mong muốn. LC-MS: $m/z = 776,3$ (M + H).

Bước 6: Điều chế axit 3-(4-(5-clo-2-(2-clo-4(N(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)picolinamido)propanoic

Dung dịch liti monohydrat hydroxit (0,27g, 6,43 mmol) trong nước (5ml) được cho thêm vào dung dịch metyl-3-(4-(5-clo-2-(2-clo-4(N(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)picolinamido)propanoat (1,0g, 1,28 mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được cho khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước đá lạnh được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được được axit hóa trong khoảng độ pH 4-6 với HCl 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Các chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô qua natri sulfat và cô đặc ở điều kiện chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha bình thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 0-5% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 1g (hiệu suất: 99%) sản phẩm mong muốn. LC-MS: $m/z = 762,8$ (M + H).

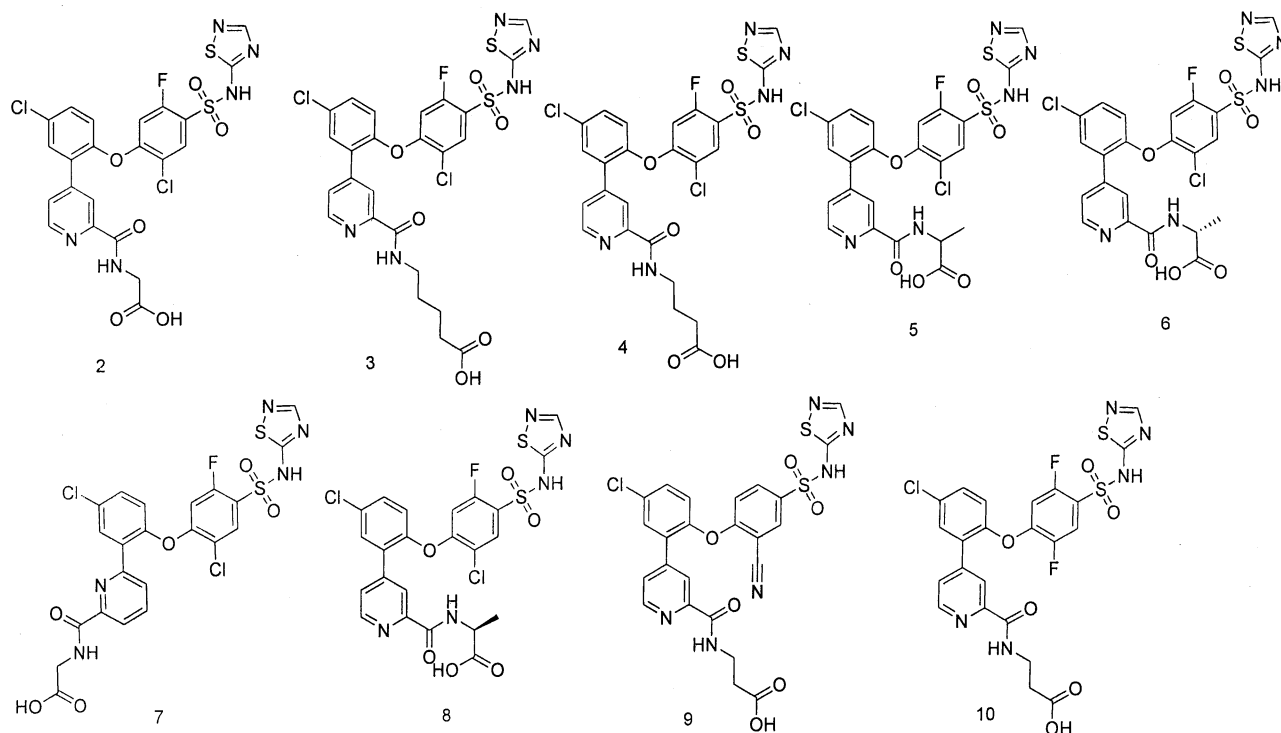
Bước 7: Điều chế axit 3-(4-(2-(4-(N-1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (0.5ml) được thêm từng giọt vào dung dịch axit 3-(4-(5-clo-2-(2-clo-4(N(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)picolinamido)propanoic (1,0 g, 1,3 mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy thêm ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ nữa. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo kết tủa rắn. Chất rắn thu được được rửa hai lần với pentan (15ml) và làm khô trong điều kiện chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần HPLC điều chế thu được 0,29g (hiệu suất: 34%) sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl. LC-MS: $m/z = 612,9$ (M+H), $^1\text{H NMR}$

(DMSO-d₆), δ 9,03 (br, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,80 (br, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,01 (br, 2H).

09 hợp chất sau đây được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp được mô tả cho ví dụ 1.

Sơ đồ



Ví dụ 2: axit 2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic

Hợp chất 2 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp trong ví dụ 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este bằng glyxin metyl este hydrocloric trong bước 4. LC-MS: $m/z = 598,5$ (M+H), ¹H NMR (DMSO-d₆), δ 9,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,81 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,00 (br, 2H).

Ví dụ 3: 5-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axit pentanoic

Hợp chất 3 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este metyl pentanoat 5-amino trong bước 4. LC-MS: $m/z = 640,2$ (M + H).

Ví dụ 4: axit 4-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)butanoic

Hợp chất 4 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este bằng metyl-4 aminobutanoat trong bước 4. LC-MS: $m/z = 626,6$ (M+H), $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,75 (br, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Ví dụ 5: axit (*Rac*)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Hợp chất 5 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este bằng DL-alanin metyl este hydrocloric trong bước 4, LC-MS: $m/z = 613,8$ (M+H), $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4), δ 8,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 6: axit (*R*)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Hợp chất 6 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este bằng D-alanin metyl este hydrocloric trong bước 4. LC-MS: $m/z = 613,8$ (M+H), $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4), δ 8,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 7: axit 2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)axetic

Hợp chất 7 được tổng hợp theo các quy trình mô tả cho sự tổng hợp của hợp chất 1 bằng cách thay thế 4-Clopicolinonitril bằng 6-clopicolinonitril ở bước 2. LC-MS: $m/z = 597,7$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,19 (s, 1H), 8,00 – 8,07 (m, 4H), 7,9s (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,59(dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J =$

10,4 Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

Ví dụ 8: axit (S)-2-(4-(2-(4-(N-1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Hợp chất 8 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế beta-alanin metyl este bằng L-alanin metyl este hydrocloric trong bước 4. LC-MS: $m/z = 612,6$ (M+H), ^1H NMR (DMSO- d_6), δ 8,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 9: axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-xyanophenoxy)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

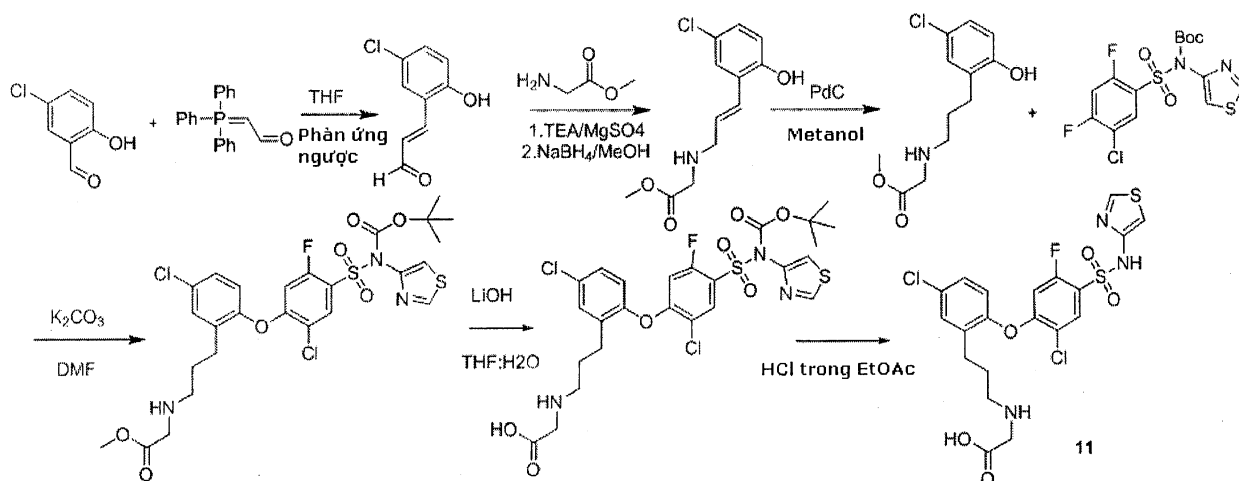
Hợp chất 9 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế 5-clo-N (2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzensulfonamit bằng 3-xyano-N (2,4-dimetoxybenzyl)-4-flo-N- (1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzensulfonamit trong bước 5. LC-MS: $m/z = 584,8$ (M+H), ^1H -NMR (MeOD), δ 8,63 (d, $J = 4,8$ 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,74 – 7,76 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,68(t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Ví dụ 10: axit 3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2,5-diflophenyl)-5-clophenyl)picolinamido)propanoic

Hợp chất 10 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 1 bằng cách thay thế 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzensulfonamit bằng N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4,5-triflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzensulfonamit trong bước 5. LC-MS: $m/z = 595,8$ (M+H), ^1H -NMR (MeOD), δ 8,66 (d, $J = 4,8$ 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,69 – 7,77 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 3,70(t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Ví dụ 11: Điều chế axit 2-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-thiazol-4-yl sulfamoyl)phenoxy) phenyl)propylamino)axetic

Sơ đồ 7



Bước 1: Điều chế 3(5-clo-2-hydroxyphenyl) acrylaldehyt

(formylmetylen)triphenylphosphoran (43g, 140mmol) được thêm vào dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 127mmol) trong THF (300ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, và được chiết với nước (200ml) và etyl axetat (3 x 250ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (200ml), nước muối (200ml), làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20- 30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 20g (hiệu suất, 87%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z = 183,4 (M + H).

Bước 2: Điều chế metyl 2- (3- (5-clo-2-hydroxyphenyl)alylamino)axetat

Magie sulfat (6g, 50mmol) và trietylamin (12ml, 82mmol) được thêm vào dung dịch 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt (5g, 27mmol) và glyxin metyl este hydroclorua (4.1g, 32mmol) trong diclometan (80ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được cô đặc dưới điều kiện chân không. Khối cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (50ml) và làm lạnh đến nhiệt độ từ 5-10°C. Natri bohđrua (3,0g, 82mmol) đã chia thành nhiều phần nhỏ được thêm vào hỗn hợp trên trong 20 phút; trong suốt quá trình thêm chất, nhiệt độ được duy trì trong mức 10-20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và cô đặc trong chân không. Nước (100ml) được thêm vào khối thô ở trên và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 100ml).

Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1-5% metanol trong diclomethan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 4g (hiệu suất, 58%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 256,43$ (M + H).

Bước 3: Điều chế metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat

Paladi 10% trên cacbon với độ ẩm 50% (0,145g, 1,3mmol) được thêm một cách cẩn thận vào dung dịch metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)alylamino)axetat (3,5g, 13,6mmol) trong metanol (80ml). Khí hidro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc ra vừa thu được được cô đặc trong chân không thu được 3g (hiệu suất, 85%) hợp chất dưới dạng chất lỏng không màu và được sử dụng ở các bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 258,5$ (M + H).

Bước 4: Điều chế metyl 2-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)-5-clophenyl)propylamino)axetat

Một phần K_2CO_3 (1,2 g, 8,1mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (0,7g, 2,7mmol) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl (thiazol-4-yl) carbamat (1.22g, 2.9mmol) được thêm hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với etyl axetat khoảng 20-25% trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,6g (hiệu suất, 36%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn. LC-MS: $m/z = 648,4$ (M + H).

Bước 5: Điều chế axit 2-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propylamino)axetic

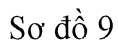
Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,0529, 4,6mmol) trong nước (6ml) được thêm vào dung dịch metyl 2- (3- (2- (4- (N- (tert-butoxycarbonyl) -N (thiazol-4-yl) sulfamoyl) -2-clo-5-flophenoxy) -5 -clophenyl) propylamino) axetat (0.6g, 0,9mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước đá lạnh (15ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa trong khoảng độ pH 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được 0,5g (hiệu suất, 85%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 6: Điều chế axit 2-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-thiazol-4-ylsulfamoyl)phenoxy)phenyl)propylamino) axetic

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (0,5ml) được thêm vào dung dịch 2-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)-5-clophenyl)propylamino) axit axetic (0,5 g, 0,78mmol) trong diclometan (15ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành các phản ứng, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó tạo ra kết tủa rắn. Các lớp dung môi được chiết; do đó kết tủa rắn thu được rửa sạch hai lần với pentan (15ml) và làm khô ở điều kiện chân không. Kết quả là các nguyên liệu thô được tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl (0,16g, 38% hiệu suất). LC-MS: m/z = 533.9 (M+H). $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H).

Hợp chất 12-32 được tổng hợp theo sơ đồ tổng hợp mô tả cho ví dụ 11.

Sơ đồ 8



Ví dụ 12: axit 3-(((3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)amino) propanoic

Hợp chất 12 được tổng hợp theo các quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonfyl (thiazol-4 -yl) carbamat bằng 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit trong bước 4. LC-MS: $m/z = 549,6$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,68 – 2,75 (m, 4H), 2,01 – 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 13: axit 2-(((3-5(clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)amino) axetic

Hợp chất 13 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonfyl(thiazol-4-yl) carbamat bằng 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl) benzensulfonamit trong bước 4. LC-MS: $m/z = 533,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 7,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 5,8$, 1H), 7,35 – 7,38 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,91 – 6,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

Ví dụ 14: axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất 14 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glixin metyl este bằng metyl piperidin-4-carboxylat ở bước 2. LC-MS: $m / z = 589,8$ (M + H).

Ví dụ 15: axit 3-(((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)amino) propanoic

Hợp chất 15 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glixin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2. LC-MS: $m/z = 547,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,38 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,26 (br, 2H), 3,07 (br, 2H), 2,67 – 2,76 (m, 4H), 2,02

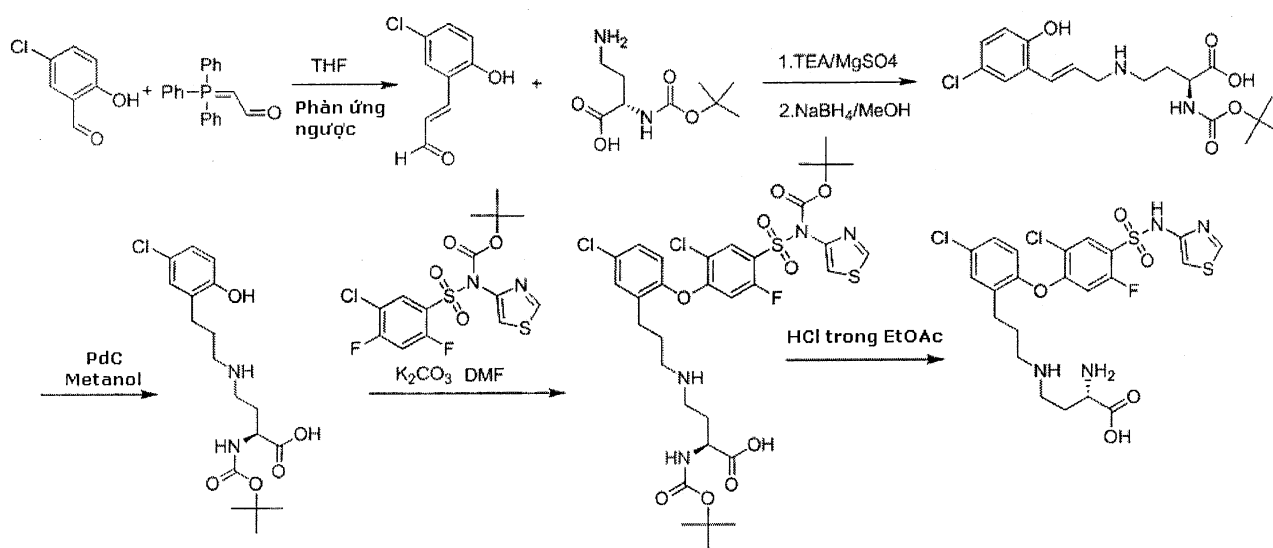
(br, 2H).

Ví dụ 16: axit 4-amino-1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy) phenyl)propyl)piperidin-4- carboxylic

Hợp chất 16 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glixin metyl este bằng metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat ở bước 2. LC-MS: $m/z = 602,8$ ($M+H$), 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,36 – 7,38 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,25 – 3,70 (m, 6H) 2,67 – 2,71 (m, 2H), 2,50 (br, 2H), 2,27 (br, 2H), 2,12 (br, 2H).

Ví dụ 17: axit 2-amino-4-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy) phenyl)propyl)amino) butanoic

Sơ đồ 10



Bước 1: Điều chế axit (S)-4-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino) butanoic

Pyridin (1,3ml, 16,2mmol) được thêm vào dung dịch (S)-5-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-axit oxopentanoic (2g, 8,1mmol) trong DMF: nước (1:1, v/v, 18ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 5-10 phút. Iodobenzen diacetat (3,92g, 12,1mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 100ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (100ml), nước muối (100ml), làm khô trên natri sulfat và

được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với dietyl ete. Cho bay hơi các phần sản phẩm thu được 1,1g (hiệu suất, 62%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: $m/z = 219,1$ ($M + H$).

Bước 2: Điều chế (E)-3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) acrylaldehyt

(Formylmetylen) triphenylphosphoran (43g, 140mmol) được cho thêm vào dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 127 mmol) trong THF (300ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành các phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Nước khử khoáng (200ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 250ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (200ml), nước muối (200ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20-30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 20g (hiệu suất, 87%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 183,4$ ($M + H$).

Bước 3: axit (S,E)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4 (3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) alylamino) butanoic

Magie sulfat (0,77g, 6,4mmol) và trietylamin (1.34ml, 9.615mmol) được thêm vào dung dịch 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) acrylaldehyt (0,5g, 3,2mmol) và (S)-4-amino-2-(tert-butoxycarbonylamino) axit butanoic (0,769g, 3,52mmol) trong diclometan (80ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được cô đặc trong chân không. Do đó, lượng chất cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (20ml) và làm lạnh xuống nhiệt độ từ $5-10^{\circ}\text{C}$. Natri bohđrua (0,36g, 9,61mmol) được cho vào hỗn hợp trên dưới dạng các phần nhỏ trong khoảng thời gian 10 phút, trong quá trình cho thêm vào, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được duy trì ở khoảng $10-20^{\circ}\text{C}$. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới điều kiện chân không. Nước khử khoáng (40ml) được thêm vào lượng chất thô trên và hỗn hợp thu

được chiết với etyl axetat (3 x 60ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1-5% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,4g (hiệu suất, 32,5%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC-MS: $m/z = 385,2$ (M + H).

Bước 4: axit (S)-2(tert-butoxycarbonylamino)-4-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino) butanoic

Paladi 10% trên cacbon với độ ẩm 50% (0,120g, 1,3mmol) được cho cẩn thận vào dung dịch axit (S,E)-2(tert-butoxycarbonylamino)-4-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)allylamino) butanoic (0,4g, 13,6mmol) trong metanol (10ml). Khí hydro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 15-20 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit hyflo. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới điều kiện chân không sao cho đủ 0,35g (hiệu suất, 87,06%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu. LC-MS: $m/z = 387,4$ (M + H).

Lưu ý: Đối với các bước cụ thể này, chúng ta cũng quan sát thấy hiện tượng khử clo, tỷ trọng của nó vẫn có thể thay đổi. Do đó bước này được giám sát một cách thận trọng và được thực hiện ngay khi hoàn thành.

Bước 5: axit (S)-4-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl) sulfamoyl)-2-clo-5-flophenyl)-5-clophenyl)propylamino)-2-(tert-butoxycarbonylamino) butanoic

Một phần K_2CO_3 (0,375g, 2,7mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch axit (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino) butanoic (0,350g, 2,7mmol) trong DMF (0,7ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyle(thiazol-4-yl) carbamat (0,408g, 0,99mmol) được cho thêm vào hỗn hợp trên và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (20ml) được cho thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa với nước đá lạnh (100ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat

và được cô đặc dưới điều kiện chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1-2% metanol trong DCM. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,4g (hiệu suất 56,8%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC-MS: $m/z = 777,6$ (M + H).

Bước 6: Điều chế axit (S)-2-amino-4-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propylamino) butanoic

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (2ml) được thêm từng giọt vào dung dịch axit (S)-4-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propylamino)-2-(tert-butoxycarbonylamino) butanoic (0,4g, 0,78mmol) trong diclometan (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó tạo ra kết tủa rắn. Các lớp dung môi được chiết; do đó chất kết tủa rắn thu được sẽ được rửa hai lần với pentan (15ml) và làm khô trong điều kiện chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl (0,0253g, hiệu suất 8,6%). LC-MS: $m/z = 576,8$ (M + H).

Ví dụ 18: axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl) amino) axetic

Hợp chất 18 được tổng hợp theo các quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyle(thiazol-4-yl) carbamat bằng N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4,5-triflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit trong bước 4. LC-MS: $m/z = 517,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 7,81 – 7,85 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 6,4$, 1H), 7,31 – 7,34 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 – 6,90 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,08 – 3,12 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,03 – 2,08 (m, 2H).

Ví dụ 19: axit 1-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)piperidin-3- carboxylic

Hợp chất 19 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế

glyxin metyl este bằng metyl piperidin-3-carboxylat ở bước 2. LC-MS: $m/z = 589,8$ (M + H).

Ví dụ 20: axit 2-((3 (2 (4- (N- (1,2,4-thiadiazol-5-yl) sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy) phenyl)propyl) amin) axetic

Hợp chất 20 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt bằng 2-hydroxybenzaldehyt ở bước 1. LC-MS: $m/z = 500,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,90 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 – 7,44 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,26 – 7,34 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,93 (br, 2H), 2,57 – 2,61 (m, 2H), 1,92 (br, 2H).

Ví dụ 21: axit 2-((3-(5-clo-2- (2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)amino) axetic

Hợp chất 21 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat bằng tert-butyl 2,4,5-triflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate trong bước 4. LC-MS: $m/z = 517,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 – 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 – 6,89 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,09 – 3,16 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,99 – 2,07 (m, 2H).

Ví dụ 22: axit 3-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)amino) propanoic

Hợp chất 22 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat bằng tert-butyl 2,4,5-triflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat trong bước 4. LC-MS: $m/z = 531,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,83 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 – 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 – 6,90 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 – 2,78 (m, 4H), 1,97 – 2,05 (m, 2H).

Ví dụ 23: axit 3-((3-(5-clo-2-(2-cyano-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)

propyl) amino) propanoic

Hợp chất 23 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat bằng tert-butyl (3-xyano-4-flophenyl)sulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat trong bước 4. LC-MS: $m/z = 520,9$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,99 – 2,07 (m, 2H).

Ví dụ 24: metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy) phenyl) propyl)amino)axetat

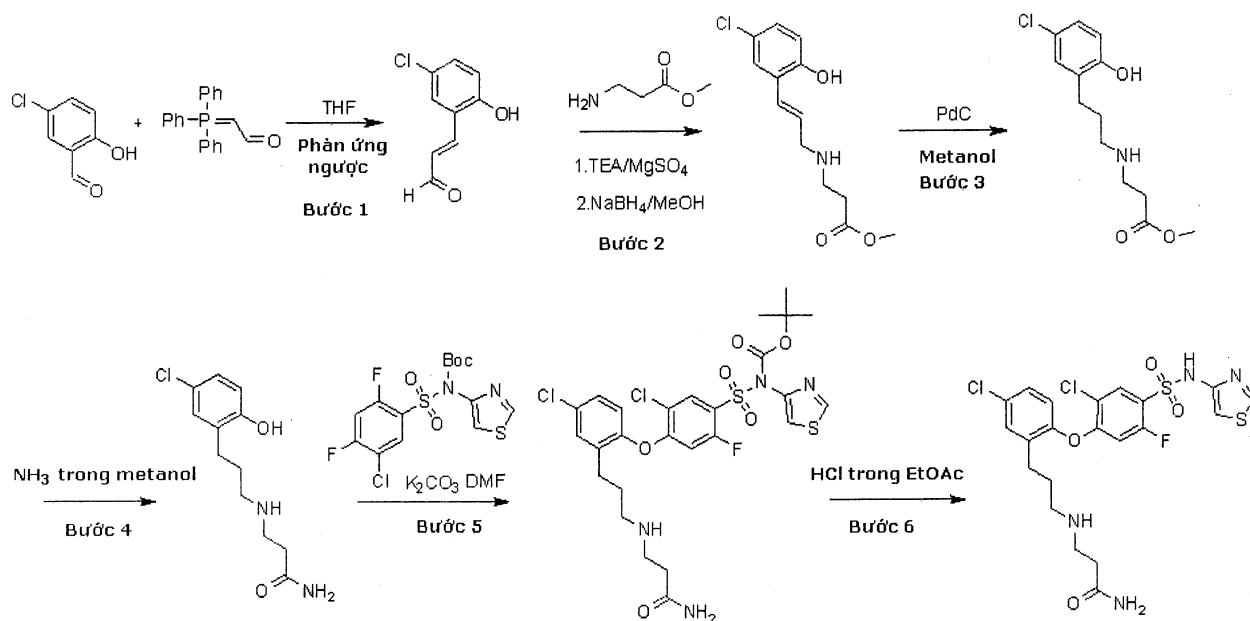
Hợp chất 24 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 mà không thủy phân metyl este (bước 5). LC-MS: $m/z = 548,4$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,38 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 2H).

Ví dụ 25: axit 3-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)-5-flophenyl) propyl)amino) propanoic

Hợp chất 25 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt bằng 5-flo-2-hydroxybenzaldehyt ở bước 1, và thay thế glyxin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2, LC-MS: $m/z = 531,9$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 – 7,13 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,99 – 2,03 (m, 2H).

Ví dụ 26: 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl) phenoxy) phenyl) propyl)amino)propanamit

Sơ đồ 11



Bước 1: Điều chế 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt

formylmetylen)triphenylphosphoran (43g, 140mmol) được thêm vào dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 127mmol) trong THF (300ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 100⁰C trong 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp thu được được để nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (200ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 250ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200ml), nước muối (200ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20- 30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 20g (hiệu suất, 87%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: m / z = 181,34 (M-H).

Bước 2: Điều chế metyl 3-[3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)alylamino] propanoat)

Magie sulfat (1,317g, 1,09mmol) và TEA (2,3ml, 16,41mmol) được thêm vào dung dịch 3-(5-clo -2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt (1,0g, 5,47mmol) và β-alanin metyl este hydroclorua (0,917g, 6,57mmol) trong DCM (20ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới điều kiện chân không. Do đó lượng chất cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (20ml) và để nguội đến 5-10⁰C. Natri bohidrua (0,620g, 16,41mmol) được cho vào hỗn hợp trên dưới dạng các phần nhỏ trong khoảng thời

gian 10-20 phút, trong quá trình cho thêm vào, nhiệt độ được duy trì ở khoảng 10-20°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện chân. Nước khử khoáng (50ml) được bổ sung vào lượng chất thô trên và hỗn hợp thu được chiết với EtOAc (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để có được những sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1-5% metanol trong DCM. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,9g (hiệu suất, 61%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 270,6$ (M + H).

Bước 3: Điều chế methyl 3-[3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino] propanoat)

Paladi 10% trên cacbon với độ ẩm 50% (0,104g, 0,065mmol) được cho cẩn thận vào dung dịch 3-[3-(5-clo -2-hydroxyphenyl)alylamino]propanoat) (0,35g, 1,3mmol) trong metanol (20ml). Khí hydro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi trên TLC sử dụng etyl axetat như pha động. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới điều kiện chân không sao cho đủ 0,3g (hiệu suất, 85%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu. $m/z = 272,6$ (M + H).

Bước 4: Điều chế 3-[3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) propylamino]propanamit)

Dung dịch methyl 3-[3- (5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino]propanoat) (0,3g, 1,08mmol) trong amoniac metanol (10mL) được nung nóng ở 100°C trong ống kín (35ml) trong một khoảng thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, metanol được bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 30- 40% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,16g (hiệu suất, 33,9%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu. $m/z = 257,2$ (M + H).

Bước 5: Điều chế methyl 3-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycacbonyl)-N-(thiazol-4-yl) sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl) propylamino)propanoat

Một phần K_2CO_3 (0,145, 1,05mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào

dung dịch 3-[3-(5-clo -2-hydroxyphenyl)propylamino] propanoat) (0,09g, 0,35mmol) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat (0,143g, 0,35mmol) được cho thêm vào hỗn hợp trên và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (10ml) được cho thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được tách rửa với nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với etyl axetat khoảng 20 - 25% trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,15g (hiệu suất, 66,2%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn. Nguyên liệu này được sử dụng cho các bước tiếp theo mà không cần tinh chế và phân tích thêm. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

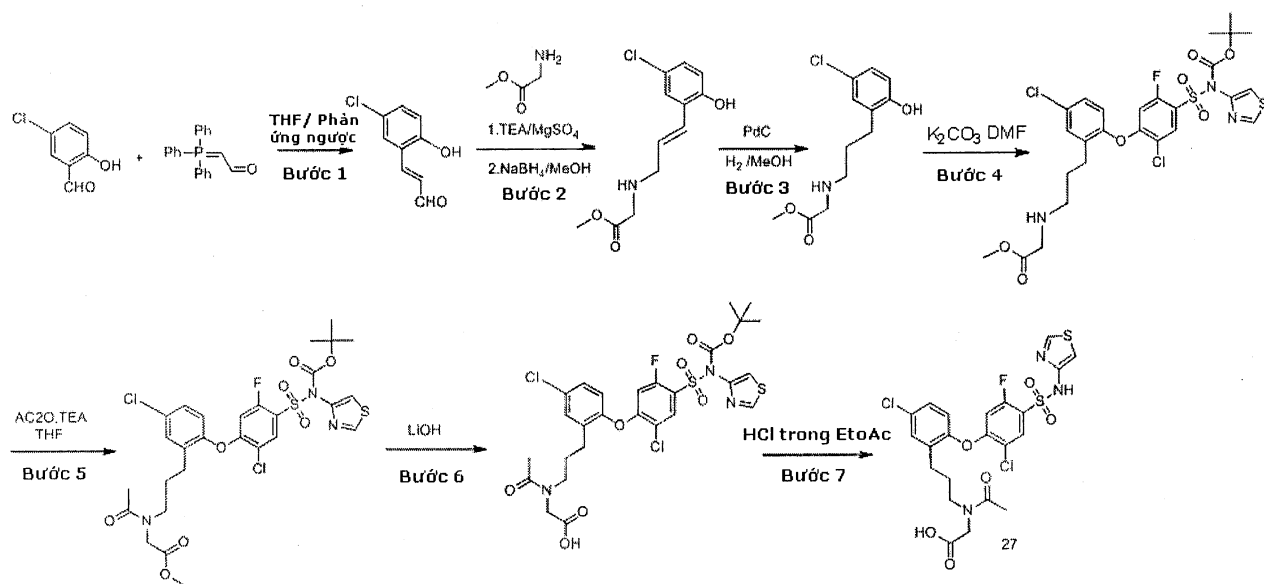
Bước 6: Điều chế 3-(3-(5-clo-2(2-clo-5-flo-4-(N-thiazol-4-ylsulfamoyl) phenoxy)phenyl)propylamino) propanamit flophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (0,5ml) được thêm từng giọt vào dung dịch 3-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycacbonyl) –N-(thiazol-4-yl) sulfamoyl) -2-clo -5-flo phenoxy)-5-clophenyl) propylamino) propanoat (0,15g, 0,23mmol) trong diclometan (5ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó dẫn đến kết tủa rắn. Các lớp dung môi được gạn ra; do đó chất kết tủa rắn thu được sẽ được rửa hai lần với pentan (15ml) và làm khô trong điều kiện chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng axit formic 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl (0,009g, 7,1% hiệu suất). LC-MS: $m/z = 548,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 – 7,37 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,02 – 3,06 (m, 2H), 2,62 – 2,70 (m, 4H), 1,99 – 2,03 (m, 2H).

Ví dụ 27: axit 2-(N-(3-(5-clo-2(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl) phenoxy)

phenyl) propyl)axetamido) axetic

Sơ đồ 12



Bước 1: Điều chế (E)-3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) acrylaldehyt

(formylmetylen) triphenylphosphoran (43g, 140mmol) được thêm vào dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 127 mmol) trong THF (300 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (200 ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng thu được được chiết với etyl axetat (3 x 250ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200ml), nước muối (200 ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20-30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 20g (hiệu suất, 87%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 183,4$ ($M + H$).

Bước 2: Điều chế (E)-metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)alylamino)axetat

Magie sulfat (1,5g, 10,9mmol) và triethylamin (2,28ml, 16,38mmol) được thêm vào dung dịch 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt (1,0g, 5,47mmol) và β -alanin metyl este hydroclorua (0,590g, 6,55mmol) trong diclometan (20ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp

phản ứng sau đó được cô đặc dưới điều kiện chân không. Do đó lượng chất cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (20ml) và để nguội đến 5-10°C. Natri bohryua (0,606g, 16,38mmol) được cho vào hỗn hợp trên dưới dạng các phần nhỏ trong khoảng thời gian 10 phút, trong quá trình cho thêm vào, nhiệt độ được duy trì ở khoảng 10-20°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới điều kiện chân không. Nước (40ml) được bổ sung vào lượng chất thô trên và hỗn hợp thu được chiết với etyl axetat (3 x 60ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để có được những sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 2-3% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,8g (hiệu suất, 57,4%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu. LC-MS: $m/z = 256,07(M + H)$.

Bước 3: Điều chế methyl 2-(3-(5-clo -2-hydroxyphenyl) propylamino)axetat

Paladi hydroxit (0,199g, 0,09mmol) được cho cẩn thận vào dung dịch (E)-methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) alylamino)axetat (0,8g, 3,13mmol) trong metanol (50ml). Khí hydro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới điều kiện chân không sao cho đủ 0,7g (hiệu suất, 86,81%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu. LC-MS: $m/z = 258,07 (M + H)$.

Bước 4: Điều chế methyl 2-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycacbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo -5-flophenoxy)-5-clophenyl)propylamino)axetat

Một phần K_2CO_3 (1,12g, 8,17mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch methyl 2-(3-(5-clo -2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (0,7g, 2,72mmol) trong DMF (7ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamat (1,22g, 2,996mmol) được thêm vào hỗn hợp trên và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, thêm nước (20ml) vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất

hữu cơ kết hợp được rửa với nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được 0,54g (hiệu suất, 30,64%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 646,20$ (M-H).

Bước 5: Điều chế methyl 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)axetamido)axetat

Triethyl amin (0,22ml, 1,62mmol) được cho vào dung dịch methyl 2-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propylamino)axetat (0,35g, 0,54 mmol) trong THF (5 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong vòng 5-10 phút. Anhydrit axetic (0,102ml, 1,08mmol) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Thêm nước (30ml) vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa với nước (30ml), nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với diethyl ete. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,35g (hiệu suất, 94,01%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 690,5$ (M + H).

Bước 6: Điều chế axit 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)axetamido) axetic

Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,212g, 5,07mmol) trong nước (0,5 ml) được thêm vào dung dịch methyl 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)axetamido)axetat (0,35g, 0,50 mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước đá lạnh (15ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa trong khoảng độ pH 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được 0,3g (hiệu suất, 87,49%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế và phân tích thêm. LC-MS: $m/z = 676,41$ (M + H).

Bước 7: Điều chế axit 2-(N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo -4-(N-thiazol-4-ylsulfamoyl) phenoxy)phenyl) propyl)axetamido) axetic

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (1ml) được thêm từng giọt vào dung dịch axit 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl) -2-clo -5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)axetamido) axetic (0,3g, 0,44mmol) trong diclometan (4ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó dẫn đến tạo ra kết tủa rắn. Các lớp dung môi được gạn ra; do đó chất kết tủa rắn thu được sẽ được rửa hai lần với pentan (15ml) và làm khô trong điều kiện chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế sử dụng axit clohydric 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl (0,060g, hiệu suất 23,47%). LC-MS: $m/z = 575,92$ (M+H).

Ví dụ 28: axit 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)piperidin-4-yl) axetic

Hợp chất 28 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng metyl 2-(piperidin-4-yl) axetat trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyle(thiazol-4-yl)carbamate bằng 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl) benzensulfonamid trong bước 4. LC-MS: $m/z = 601,2$ (M + H).

Ví dụ 29: axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl) phenoxy)phenyl) propyl)amino) propanoic

Hợp chất 29 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng beta alanin metyl este trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyle(thiazol-4-yl)carbamate bằng 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid trong bước 4. LC-MS: $m/z = 547,9$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,00 – 2,03 (m, 2H).

Ví dụ 30: 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl) phenoxy)phenyl)propyl)amino)-N-metylxetamit

Hợp chất 30 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng 2-amino-N-metylxetamit ở bước 2. LC-MS: $m/z = 547,1$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,97 – 3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,65 – 2,69 (m, 2H), 1,96 – 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 31: 5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl) phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

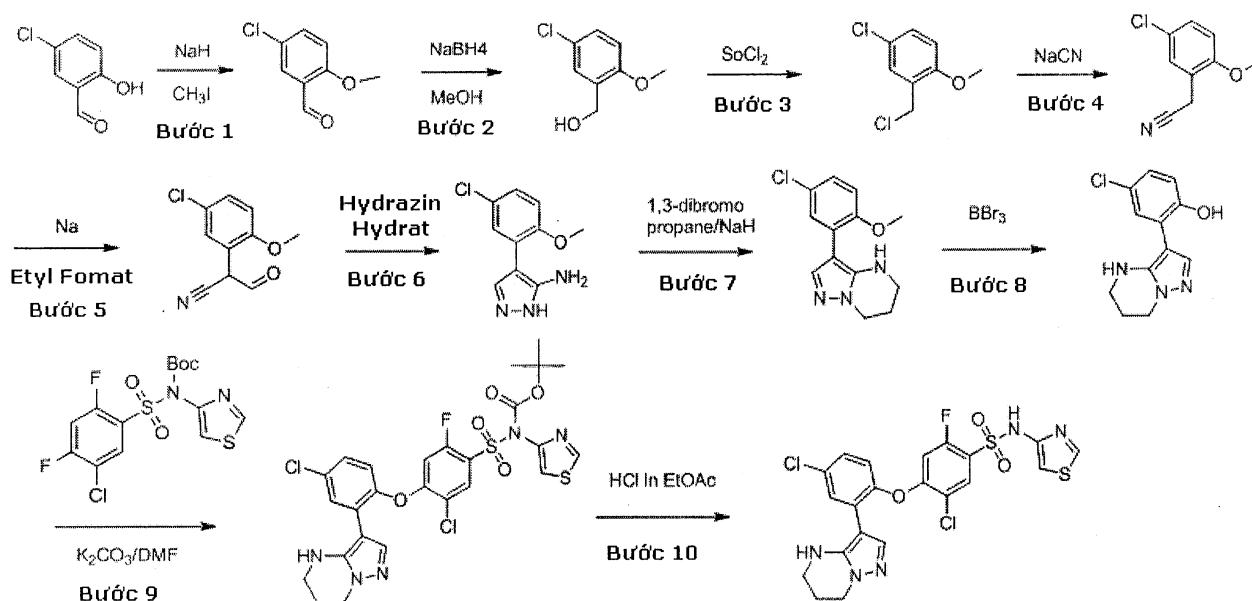
Hợp chất 31 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng 2-(metylsulfonyl) ethanamin ở bước 2. LC-MS: $m/z = 581,8$ (M+H), $^1\text{H-NMR}$ (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,33 – 3,50 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,99 – 3,01 (m, 2H), 2,65 – 2,68 (m, 2H), 1,95 – 2,03 (m, 2H).

Ví dụ 32: axit 1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)sulfamoyl)-2-clo-5-flophenoxy)-5-clophenyl)propyl)piperidine-4- carboxylic

Hợp chất 32 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl este bằng metyl piperidin-4-carboxylat trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate bằng 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)benzensulfonamit trong bước 4. LC-MS : $m / z = 589,6$ (M + H).

Ví dụ 33: 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Sơ đồ 13



Bước 1: Điều chế 5-clo-2-metoxibenzaldehyt

Dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 128mmol) trong DMF (70mL) được để nguội tới nhiệt độ từ 5-10⁰C. Natri hydrua (7,69g, 192mmol) được thêm vào dung dịch nêu trên với từng phần nhỏ trong khoảng thời gian 20 phút. Metyl iodua (23,8ml, 384mmol) sau đó được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trên trong khi đó duy trì nhiệt độ dưới 15⁰C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch amoni clorua bão hòa lạnh (250ml) để thu được kết tủa trắng. Kết tủa thu được được lọc ra và làm khô dưới chân không. Chất rắn thu được sẽ được nghiền nhỏ với 100ml pentan: dietyl ete (4: 1) để thu được 18g (hiệu suất, 82,58%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: m / z = 170,1 (M + H).

Bước 2: Điều chế (5-clo-2-metoxyphenyl) metanol

Dung dịch 5-clo-2-metoxibenzaldehyt (18g, 105,8mmol) trong metanol (100ml) được để nguội đến nhiệt độ ở giữa 5-10⁰C. Thêm dung dịch trên phần natri bohidrua (11,8g, 317mmol) trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong gần 2 giờ tiếp theo. Phản ứng được theo dõi trên TLC sử dụng etyl axetat: hexan (1:1) làm pha động. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Nước lạnh (200 ml) được thêm vào lượng chất thô thu được, để tạo ra kết tủa trắng. Kết tủa thu được được lọc ra và làm khô để thu được 16g (hiệu suất, 87,8%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho các bước tiếp

theo.

Bước 3: Điều chế 4-clo-2-(clometyl)-1-metoxybenzen

Dung dịch 5-clo-2-metoxyphenyl)metanol (16g, 94mmol) trong DCM (100ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 5-10°C. Thionyl clorua (11ml, 140mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch trên, trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Nước lạnh (150ml) được thêm vào khối lượng thô thu được, để tạo ra kết tủa trắng. Kết tủa thu được được lọc ra và làm khô ở chân không để thu được 12g (hiệu suất, 67,9%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho các bước tiếp theo.

Bước 4: Điều chế 2-(5-clo-2-metoxyphenyl) axetonitril

Natri xyanua (4,4g, 95,6mmol) được thêm một cách cẩn thận vào dung dịch 4-clo-2-(clometyl)-1-metoxybenzen (12g, 63,15mmol) trong DMSO (60ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng trên sau đó được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước lạnh (200ml) để tạo ra kết tủa. Kết tủa thu được được lọc ra và làm khô dưới chân không để thu được 10g (hiệu suất, 87,46%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 5: Điều chế 2-(5-clo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanenitril

Natri kim loại (4,4g, 95,6mmol) được thêm vào dung dịch 2-(5-clo-2-metoxyphenyl)axetonitril (10g, 47,84mmol) trong ethyl format (50ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng, nước (100ml) và diclometan (100ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được điều chỉnh đến độ pH-3 với sự trợ giúp của axit clohidric đặc. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết với diclometan (2 x 100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch natri clorua bão hòa (150ml), làm khô trên natri sulfat, được lọc và bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 0,7-0,9% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm thu được 9g (hiệu suất, 77,94%) hợp chất

mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 208,0$ (M-H).

Bước 6: Điều chế 4-(5-clo-2-metoxyphephenyl)-1H-pyrazol-5-amin

Hydrazin hydrat (4,3g, 86,12mmol) và axit axetic băng (2,7mL, 51,6mmol) được thêm vào dung dịch 2-(5-clo-2-metoxyphephenyl)-3-oxopropanenitril (9g, 43mmol) trong etanol (90ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun nóng trong bình ngưng hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thu được được để nguội đến nhiệt độ phòng và được nhúng vào dung dịch natri bicacbonat (150ml). Hỗn hợp thu được được chiết với diclometan (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 0,9-1,1% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 7g (hiệu suất, 72,8%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 224,1$ (M + H).

Bước 7: Điều chế 3-(5-clo-2-metoxyphephenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a] pyrimidin

Dung dịch 4-(5-clo-2-metoxyphephenyl)-1H-pyrazol-5-amin (3g, 13.45mmol) trong DMF khô (15ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 5-10°C. Natri hydrua (0,806g, 20,17mmol) được thêm vào dung dịch này với các phần nhỏ trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 5-10°C, sau đó 1, 3-dibromopropan (1,78ml, 17,48mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành các phản ứng, dung dịch được pha loãng với nước lạnh (100ml) và sản phẩm được chiết với etyl axetat (3 x 100). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1,2-1,5% metanol trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 0,65g (hiệu suất, 18,36%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn. LC-MS: $m/z = 264,2$ (M + H).

Bước 8: Điều chế 4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl) phenol

Dung dịch 3-(5-clo-2-metoxyphephenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin (0,65g, 1,9mmol) trong diclometan (30ml) được làm lạnh xuống nhiệt độ từ

5-10°C. Bo tribromua trong diclometan (4,7mL, 4,75mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch trên, trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch được pha loãng với nước lạnh (40mL) và sản phẩm được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong chân không để thu được 0,65g (hiệu suất, 81,24%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 250,2$ ($M + H$).

Bước 9: Điều chế tert-butyl 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate

Một phần K_2CO_3 (0,556g, 4,016mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch 4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a] pyrimidin-3-yl)phenol (0,5g, 2,008 mmol) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp trên được thêm vào tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamate (0,989g, 2,409mmol) và hỗn hợp phản ứng thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước (10ml) được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 25ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic dyoxit pha thường. Sản phẩm mong muốn thu được sẽ được tách rửa với khoảng 40-50% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết tạo ra 0,4g (hiệu suất, 31,18%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: $m/z = 640,1$ ($M + H$).

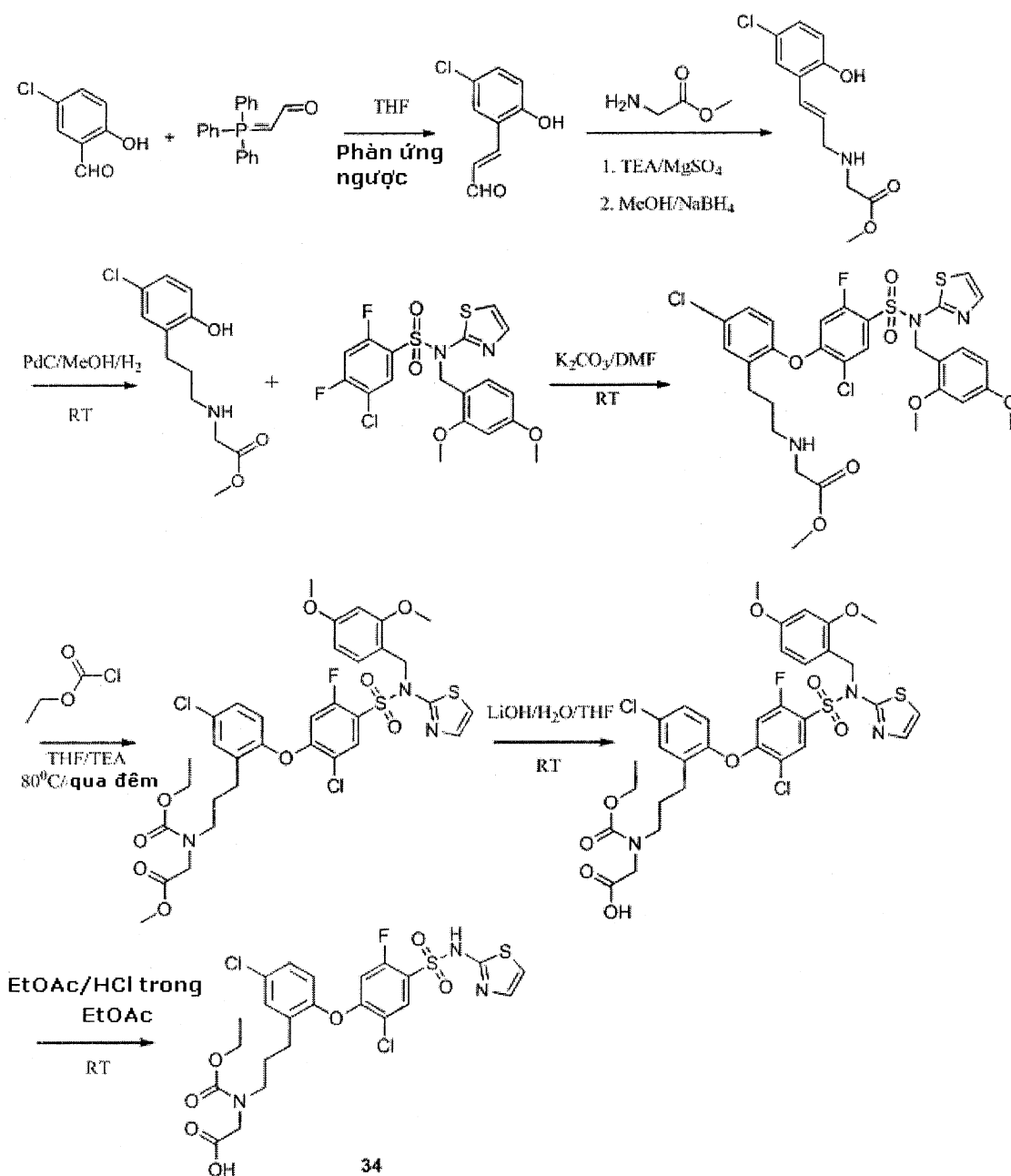
Bước 10: Điều chế 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzen sulfonamit

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (0,8ml) được thêm từng giọt vào dung dịch tert-butyl 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-3-yl) phenoxy)-2-flophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate (0,4g, 0,626mmol) trong diclometan (15ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó dẫn đến kết tủa rắn. Lớp dung môi được gạn ra; do đó chất kết tủa

rắn thu được sẽ được rửa sạch hai lần với pentan (15ml) và làm khô dưới chân không. Nguyên liệu thô thu được được tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng axit clohydric 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối HCl (0,130g, 38,6% hiệu suất). LC-MS: $m/z = 539,78$ ($M+H$), 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,14 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 34: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(etoxycacbonyl)amino) axetic

Sơ đồ 14



Bước 1: Tổng hợp 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)-acrylaldehyt

(formylmetylen)triphenylphosporan (43g, 140mmol) được thêm vào dung dịch 5-clo-2-hydroxybenzaldehyt (20g, 127mmol) trong THF (300ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, và được chiết với nước (200ml) và etyl axetat (3 x 250ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200ml), nước muối (200ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gel silic dioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với etyl axetat khoảng 20-30% trong hexan. Cho bay hơi các phần sản phẩm cho ra 20g (hiệu suất, 87%) hợp

chất mong muốn là chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 183,4$ ($M + H$).

Bước 2: Tổng hợp methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)allylamino)acetat

Magie sulfat (6g, 50mmol) và triethylamin (12ml, 82mmol) được thêm vào dung dịch 3-(5-clo-2-hydroxyphenyl) acrylaldehyt (5g, 27mmol) và glyxin methyl ete hydrocloric (4,1g, 32mmol) trong diclometan (80ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới điều kiện chân không. Do đó lượng chất cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (50ml) và để nguội đến 5-10°C. Natri bohydrua (3,0g, 82mmol) được thêm vào hỗn hợp trên dưới dạng các phần nhỏ trong khoảng thời gian 20 phút, trong quá trình cho thêm vào, nhiệt độ được duy trì ở khoảng 10-20°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được cô đặc dưới điều kiện chân không. Nước (100ml) được thêm vào lượng chất thô trên và hỗn hợp thu được chiết với etyl acetat (3 x 100ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để thu được những sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với metanol khoảng 1-5% trong diclometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 4g (hiệu suất, 58%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 256,43$ ($M + H$).

Bước 3: Tổng hợp methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)acetat

Paladi 10% trên cacbon với độ ẩm 50% (0,145g, 1,3mmol) được thêm một cách cẩn thận vào dung dịch methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)allylamino)acetat (3,5g, 13,6mmol) trong metanol (80ml). Khí hydro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới điều kiện chân không sao cho đủ 3g (hiệu suất, 85%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu và được sử dụng ở bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 258,5$ ($M + H$).

Bước 4: Điều chế methyl(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Một phần K_2CO_3 (1,77g, 12,8mmol) trong môi trường khí nito được thêm vào

dung dịch methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (1,1g, 4,28mmol) trong DMF (12ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl) -2,4-diflo-N- (thiazol-2-yl)benzen sulfonamit (1,96g, 4,28mmol) được thêm hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), và được cô đặc trong chân không để thu được 1,5g (hiệu suất, 50,2%) hợp chất mong muốn. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 698,5$ (M + H).

Bước 5: Điều chế methyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(etoxycarbonyl)glyxinat

Triethyl amin (0,596ml, 4,29mmol) được thêm vào dung dịch methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat (1,0g, 1,43mmol) trong diclometan (50ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trên trong 10 phút. Etyl cloformat (0,407ml, 4,29mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và ngâm trong nước khử khoáng (50ml). Hỗn hợp thu được được chiết với diclometan (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với diethyl ete thu được 0,860g (hiệu suất, 78,09%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 770,2$ (M + H).

Bước 6: Điều chế N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(etoxycarbonyl)glyxin

Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,135g, 5,62mmol) trong nước khử khoáng (10ml) được thêm vào dung dịch methyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(etoxycarbonyl)glyxinat (0,85g, 1,10mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn

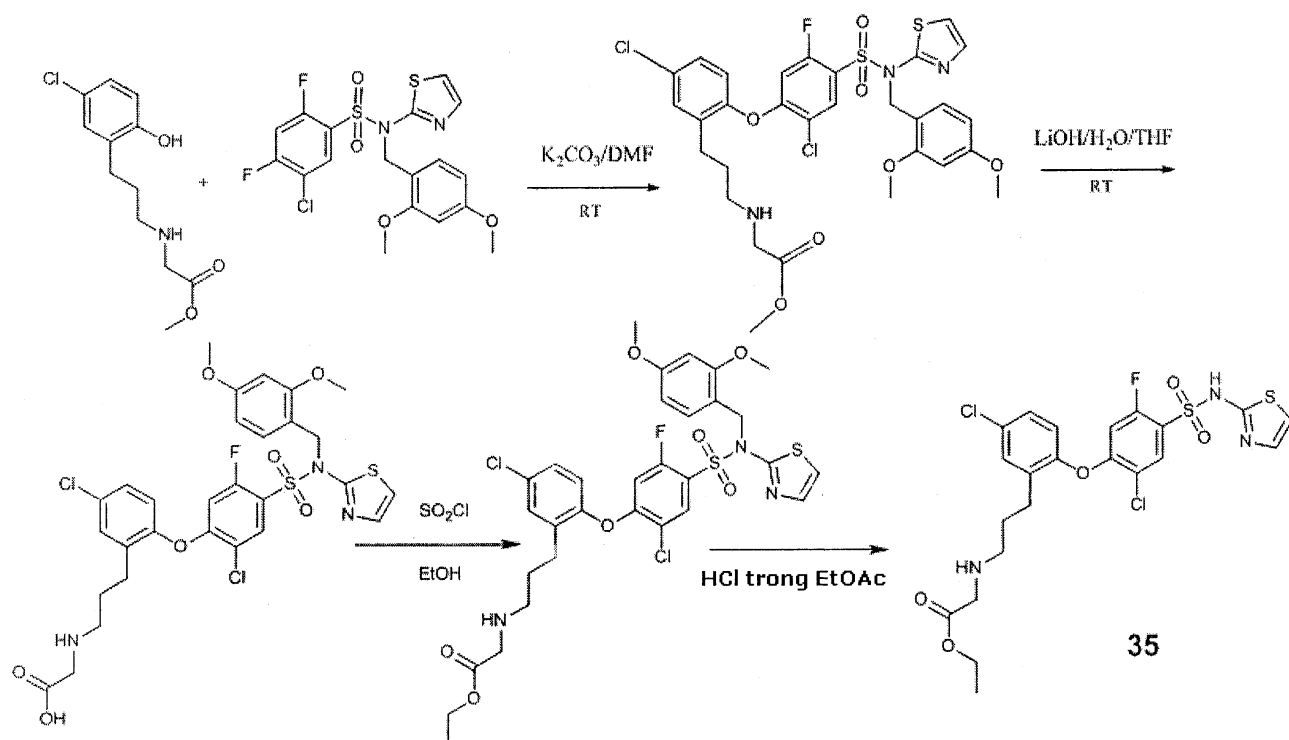
hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước lạnh (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa đến độ pH khoảng 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được 0,55g (hiệu suất, 66,13%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 7: Điều chế N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)henoxy)phenyl)propyl)-N-(etoxycacbonyl)glyxin

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (5ml) được thêm vào dung dịch N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxymethyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(etoxycacbonyl)glyxin (0,5g, 0,66mmol) trong diclometan (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (15ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo kết tủa rắn. Lớp dung môi được gạn ra; chất rắn thu được được rửa hai lần với pentan (10ml) và làm khô dưới chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC điều chế phương pháp A) sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril. Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (0,04g, 10% hiệu suất). LC-MS: $m/z = 606,16(M+H)$, ^1H-NMR (MeOD), δ 8,00 - 8,06 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,95 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 1,14 - 1,25 (m, 3H).

Ví dụ 35: etyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat

Sơ đồ 15



Bước 1: Điều chế methyl(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Một phần K_2CO_3 (2,5g, 18,6mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (1,6g, 6,22mmol), là dung dịch được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11, trong DMF (12ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N- (thiazol-2-yl)benzen sulfonamit (3,14g, 6,8mmol) được thêm hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), và được cô đặc trong chân không để thu được 1,0g (hiệu suất, 23,2%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxin

Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,3g, 7,16mmol) trong nước khử khoáng (15ml) được thêm vào dung dịch methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat (1g, 1,43mmol)

trong THF (15ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước lạnh (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa đến độ pH khoảng 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được 0,7g (hiệu suất, 71,55%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế và phân tích thêm. LC-MS: $m/z = 684,15$ (M + H).

Bước 3: Điều chế etyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N (2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Thionyl clorua (0,53ml, 7,3mmol) được thêm vào dung dịch (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxin(0,5g, 0,73mmol) trong etanol (10ml) tại nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu trong 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng bay hơi trong chân không và nước khử khoáng (30ml) được thêm vào chất lỏng thu được. Hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền với dietyl ete thu được 0,4g (hiệu suất, 76,9%) hợp chất mong muốn. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 712,4$ (M + H).

Bước 4: Điều chế etyl (3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (5ml) được thêm vào dung dịch etyl(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat (0,35g, 0,49mmol) trong diclometan (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (15ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo ra kết tủa rắn. Các lớp dung môi được gạn ra; chất rắn thu được được rửa hai lần với pentan (10ml) và làm khô dưới chân không. Nguyên liệu thô thu được

được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril (HPLC điều chế phương pháp A). Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (0,045g, hiệu suất 16,32%). LC-MS: $m/z = 562,04(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H) 7,46 - 7,49 (m, 1H) 7,33 - 7,38 (m, 1H) 7,15 - 7,19 (m, 1H) 7,00 - 7,04 (m, 1H) 6,81 - 6,85 (m, 1H) 6,75 - 6,79 (m, 1H) 4,29 - 4,36 (m, 2H) 3,97 (s, 2H) 3,07 - 3,13 (m, 2H) 2,67 - 2,74 (m, 2H) 2,00 - 2,08 (m, 2H) 1,29 - 1,37 (m, 3H).

Ví dụ 42: 4-(2-(3-((1H-pyrazol-4-yl)amino)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 42 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng 1H-pyrazol-4-amin trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 541,82 (M + H)$. 1H -NMR (MeOD), δ 8,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (s, 2H).

Ví dụ 43: axit 3-((3-(2-5-clo(4-2,5-diflo(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin) propanoic

Hợp chất 43 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng beta alanin metyl ete trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-flophenylsulfonfyl(thiazol-4-yl)cabamat bằng N (2,4-dimetoxybenzyl) -2,4,5-triflo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit trong bước 4. LC-MS: $m/z = 532,14 (M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 7,78 - 7,85 (m, 1H) 7,44 - 7,51 (m, 1H) 7,27 - 7,36 (m, 1H) 7,13 - 7,19 (m, 1H) 6,96 - 7,03 (m, 1H) 6,83 - 6,91 (m, 1H) 6,79 (s, 1H) 3,11 - 3,18 (m, 2H) 3,01 - 3,08 (m, 2H) 2,71 - 2,80 (m, 2H) 2,43 - 2,52 (m, 2H) 1,97 - 2,08 (m, 2H).

Ví dụ 44: 5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(metylsulfonyl)etyl)amino)propyl) phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 44 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng 2-(metylsulfonyl)etanamin trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 581,83(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,04

(s, 1H), 6,69 - 6,77 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,39 - 3,45 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,97 - 3,04 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 1,94 - 2,04 (m, 2H).

Ví dụ 45: 4-(2-(3-((1H-pyrazol-3-yl)amin)propyl)-4-clophenoxy)-5-clo-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 45 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng 1H-pyrazol-3-amin trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 541,99(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 1,82 - 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 46: 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino) -N- metylaxetamit

Hợp chất 46 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng 2-amino-N-metylaxetamit trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 546,88(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,74 - 8,81 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 6,68 - 6,82 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H).

Ví dụ 47: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(metyl)amino) axetic

Hợp chất 47 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng sarcosin metyl ete trong bước 2. LC-MS: $m/z = 548,04(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Ví dụ 48: 5-clo-4-(4-clo-2-(3-(6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 48 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin trong bước 2,

và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 581,90(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,76 (br, s, 1H), 8,02 (br, s, 1H), 7,67 (br, s, 1H), 7,54 (br, s, 1H), 7,35 (br, s, 1H), 7,13 (br, s, 1H), 7,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 4,55 - 4,57 (m, 1H), 4,19 - 4,21 (m, 1H), 3,81 (br, s, 1H), 3,66 (br, s, 1H), 3,50 (br, s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,15 (br, s, 3H), 2,68 - 2,72 (m, 3H), 2,15 (br, s, 2H).

Ví dụ 49: 2-((3-(2-5-clo-2-(2-clo-flo-5-flo-4(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetamit

Điều chế 2-((3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propyl)amin)axetamit

Metyl (3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propyl)glyxinat được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11. Dung dịch metyl (3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propyl)glyxinat (6,0g, 23,25mmol) trong metanol (200ml) được làm lạnh đến $-78^{\circ}C$ sử dụng axeton/thùng đá khô. Khí amoniac sau đó được làm sạch trong hỗn hợp phản ứng lạnh này trong 1-3 giờ. Thiết bị phản ứng sau đó được đóng kín và hỗn hợp phản ứng được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng, khi đó nó được tiếp tục khuấy trong 18 giờ tiếp theo. Hỗn hợp phản ứng được theo dõi trên TLC sử dụng etyl axetat tinh khiết làm pha động. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới chân không và vật liệu thô thu được tiếp tục được cho bay hơi hai lần nữa cùng với dietyl ete. Nguyên liệu thô cuối cùng này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: $m/z = 243,08 (M + H)$.

Điều chế 2-((3-(2-5-clo-2(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetamit (49)

Hợp chất 49 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat bằng 2-((3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propyl)amin)axetamit trong bước 4, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 533, (M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 8$ Hz, 2H).

Ví dụ 50: isopentyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat

Hợp chất 50 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 35 bằng cách thay

thế etanol bằng 3 metylbutan-1-ol trong bước 3. LC-MS: $m/z = 604,14(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,98 - 4,04 (m, 2H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ví dụ 51: isopropyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetat

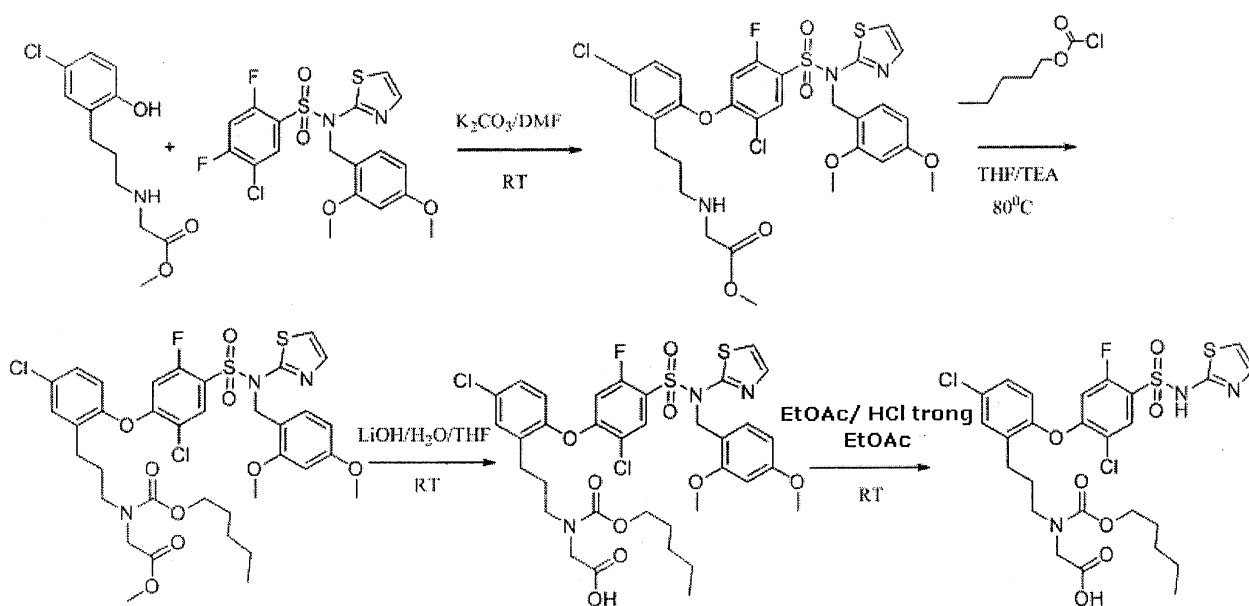
Hợp chất 51 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 35 bằng cách thay thế etanol bằng isopropanol ở bước 3. LC-MS: $m/z = 575,92(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 1,31 (s, 3H) 1,32 (s, 3H) 2,01 - 2,09 (m, 2H) 2,71 (t, $J = 7,63$ Hz, 2H) 3,07 - 3,15 (m, 2H) 3,95 (s, 2H) 5,11 - 5,19 (m, 1H) 6,76 (d, $J = 10,45$ Hz, 1H) 6,82 (d, $J = 4,65$ Hz, 1H) 7,01 (d, $J = 8,70$ Hz, 1H) 7,18 (d, $J = 4,65$ Hz, 1H) 7,35 (dd, $J = 8,70$, 2,59 Hz, 1H) 7,49 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H) 8,05 (d, $J = 7,10$ Hz, 1H).

Ví dụ 52: metyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetat

Hợp chất 52 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete bằng sarcosine metyl ete trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 562,14(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 6,97 - 7,10 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 2H).

Ví dụ 53: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)((pentylloxy)cacbonyl)amino) axetic

Sơ đồ 16



53

Bước 1: Điều chế methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Một phần K_2CO_3 (0,96g, 6,9mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (0,6g, 2,3mmol), trong DMF (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl) -2,4-diflo-N- (thiazol-2-yl)benzen sulfonamit (1,17g, 2,5mmol) được thêm hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được 0,6 g (hiệu suất, 37,36%) hợp chất mong muốn. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 698,1$ (M + H).

Bước 2: Điều chế methyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-((pentyl oxy)carbonyl) glyxinat

Trietyl amin (0,36ml, 2,57mmol) được thêm vào dung dịch methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat (0,6g, 0,85mmol) trong diclometan (30ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 10 phút. Pentyl cloroformat

(0,38ml, 2,57mmol) được thêm hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thu được được để nguội đến nhiệt độ phòng và nhúng vào nước khử khoáng (50ml). Hỗn hợp thu được được chiết với diclometan (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với dietyl ete để thu được 0,6g (hiệu suất, 86,9%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: $m/z = 812,21$ ($M + H$).

Bước 3: Điều chế N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-((pentylloxy)cacbonyl)glyxin

Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,1g, 4,43mmol) trong nước khử khoáng (10ml) được thêm vào dung dịch metyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxinat (0,7g, 0,95mmol) trong THF (30ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước lạnh (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa trong khoảng độ pH 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu 0.5g (hiệu suất, 84,89%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

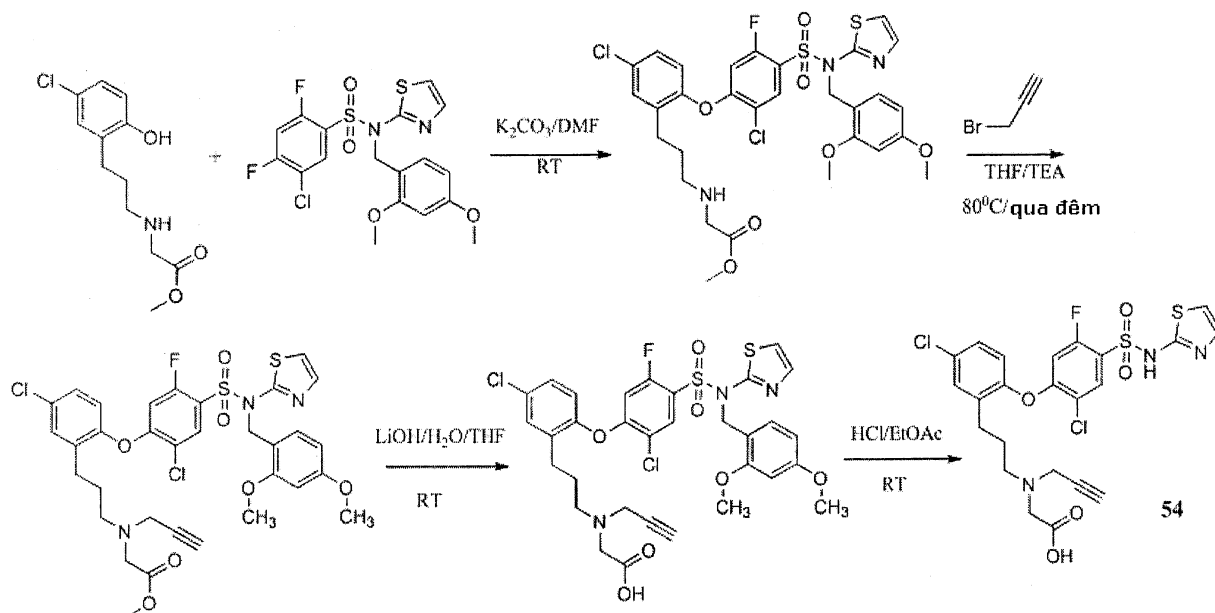
Bước 4: Tổng hợp N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)-N-((pentylloxy)cacbonyl)glyxin

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (5ml) được thêm từng giọt vào dung dịch N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-((pentylloxy)cacbonyl)glyxin (0,5g, 0,626mmol) trong diclometan (15ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (10ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo kết tủa rắn. Lốp dung môi được gạn ra; chất kết tủa rắn vừa thu được được rửa sạch hai lần với pentan (10ml) và làm khô dưới

chân không. Các nguyên liệu thô thu được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril (HPLC điều chế phương pháp A). Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (0,05g, hiệu suất 12,3%). LC-MS: $m/z = 648,14(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 13,02 (br, s, 1H), 12,63 (br, s, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,80 - 6,94 (m, 2H), 3,83 - 3,93 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 2H), 1,39 - 1,51 (m, 2H), 1,12 - 1,28 (m, 4H), 0,74 - 0,88 (m, 3H).

Ví dụ 54: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino) axetic

Sơ đồ 17



[00577] Bước 1: Điều chế methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat

Một phần K_2CO_3 (1,77g, 12,8mmol) trong môi trường khí nito được thêm vào dung dịch methyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat (1,1g, 4,28mmol) trong DMF (12ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl) -2,4-diflo-N- (thiazol-2-yl) benzensulfonamit (1,96g, 4,28mmol) được thêm hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được sẽ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (100ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (3 x

50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu 1,5 g (hiệu suất, 50,2%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn. Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 698,5$ (M + H).

Bước 2: Điều chế methyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxinat

Trietyl amin (0,54ml, 3,86mmol) được thêm vào dung dịch methyl (3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)glyxinat (0,9g, 1,28mmol) trong diclometan (30ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 10 phút. 3-Bromoprop-1-yne (0,346ml, 3,86mmol) được thêm hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng thu được được để nguội đến nhiệt độ phòng và được sục vào nước khử khoáng (50ml). Hỗn hợp thu được được chiết với diclometan (3 x 50ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ với dietyl ete tạo ra 0,780g (hiệu suất, 77,8%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS: $m/z = 736,15$ (M + H).

Bước 3: Điều chế N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxin

Dung dịch liti hydroxit monohydrat (0,2g, 4,75mmol) trong nước khử khoáng (10ml) được thêm vào dung dịch methyl N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxinat (0,7g, 0,95mmol) trong THF (30ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước lạnh (20ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp thu được sau đó được axit hóa trong khoảng độ pH 4-6 với dung dịch axit clohidric 1N. Dung dịch nước có tính axit thu được được chiết với etyl axetat (3 x 30ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat

và cô đặc trong chân không để thu 0,43g (hiệu suất, 62,68%) hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Điều chế N-(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxin

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (5ml) được thêm vào dung dịch N-(3-(5-clo-2-(2-clo-4-(N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)-5-flophenoxy)phenyl)propyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)glyxin (0,4g, 0,554mmol) trong etyl axetat (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (10ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo kết tủa rắn. Lọc dung môi được gạn ra; chất kết tủa rắn vừa thu được được rửa sạch hai lần với pentan (10ml) và làm khô dưới chân không. Vật liệu thô được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế sử dụng HCl 0,1% trong pha động nước: axetonitril (HPLC điều chế phương pháp A). Cho bay hơi các phần tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (0,045g (hiệu suất, 14,12%) LC-MS: $m/z = 572,09(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 3H), 2,64 - 2,73 (m, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 2H).

Ví dụ 55: 5-clo-4-(4-clo-2-(3-(5,6-dihydroimidazo[1,2]pyrazin-7(8H)-yl) propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 55 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin methyl ete bằng 5,6,7,8-tetrahydro imidazo[1,2]pyrazin trong bước 2, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 583(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 - 2,87 (m, 2H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 2,53 - 2,65 (m, 4H), 1,79 - 1,92 (m, 2H).

Ví dụ 56: 5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 56 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 33 bằng cách thay thế 2-(5-clo-2-metoxypheyl) axetonitril bằng 2-(2-metoxypheyl) axetonitril trong

bước 5, và bỏ qua các bước 1 đến 4. LC-MS: $m/z = 506,33(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 4H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,03 (br, s, 1H), 3,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,16 (br, s, 2H), 1,93 (br, s, 2H).

Ví dụ 57: 5-clo-4-(4-clo-2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 57 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 33 bằng cách thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate với 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit ở bước 9. LC-MS: $m/z = 539,82(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br, s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H).

Ví dụ 58: 5-clo-2-flo-4-(2-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenoxy)-N-(thiazol-4-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 58 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 33 bởi cách bỏ qua bước 1-4, thay thế 2-(5-clo-2-methoxyphenyl)axetonitril với 2-(2-methoxyphenyl)axetonitril trong bước 5, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-flophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate với tert-butyl ((5-clo-2,4-diflophenyl)sulfonyl) (thiazol-4-yl)carbamate ở bước 9. LC-MS: $m/z = 505,87(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 1,32 (s, 2H).

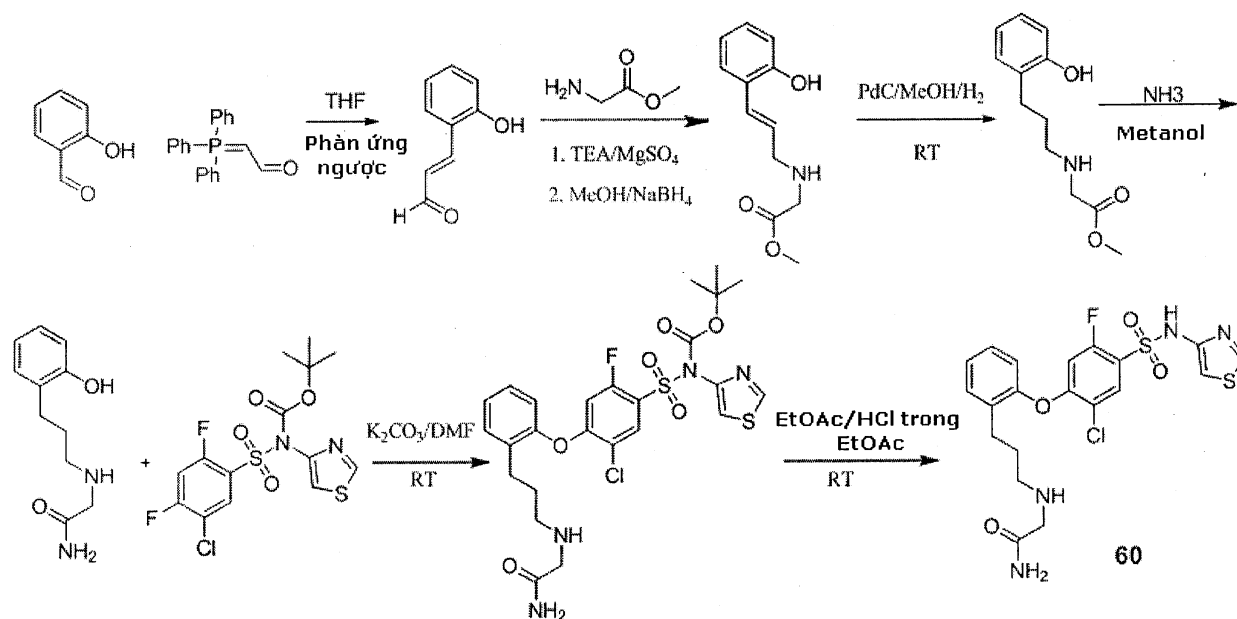
Ví dụ 59: 5-clo-4-(4-clo-2-(3-((2-(methylsulfonyl)ethyl)amino)propyl)phenoxy)-2-flo-N-(thiazol-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất 59 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách bỏ qua bước 5, thay thế glyxin methyl ete với 2-(methylsulfonyl)etanamin trong bước 2 và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl) carbamate với 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit trong bước 4. LC-MS: $m/z = 584,44(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$

Hz, 1H), 6,71 - 6,86 (m, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,09 - 3,18 (m, 5 H), 2,72 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H).

Ví dụ 60: 2-(((3-(2-(4-2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amin)axetamit

Sơ đồ 18



Bước 1: Điều chế 3-(2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt

(formylmetylen)triphenylphosphoran (24,89g, 81,8mmol) được thêm vào dung dịch 2-hydroxybenzaldehyt (10g, 81,8mmol) trong THF (150ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, và chiết xuất bằng nước (200ml) và etyl axetat (3 x 150ml). Pha hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (150ml), nước muối (150ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20- 30% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần của sản phẩm cho ra 8,7g (hiệu suất, 71,86%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 149,42$ (M + H).

Bước 2: Điều chế metyl (3-(2-hydroxyphenyl)alyl)glyxinat

Magie sulfat (10,21g, 85,1mmol) và trietylamin (16ml, 113,4mmol) được thêm

vào dung dịch 3-(2-hydroxyphenyl)acrylaldehyt (8g, 56,7mmol) và glyxin metyl ete hydrocloric (7,8g, 62,4mmol) trong diclometan (100ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới điều kiện chân không. Do đó lượng chất cô đặc thu được được hòa tan trong metanol (50ml) và làm mát đến 5-10°C. Natri bohydrat (6,4g, 170,2mmol) được cho vào hỗn hợp trên dưới dạng các phần nhỏ trong khoảng thời gian 10-20 phút, trong quá trình cho thêm vào, nhiệt độ được duy trì ở khoảng 10-20°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được cô đặc trong điều kiện chân không. Nước (100ml) được bổ sung vào lượng chất thô trên và hỗn hợp thu được chiết với etyl axetat (3 x 100ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa sạch bằng nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô trên natri sulfat và được cô đặc dưới điều kiện chân không để có được những sản phẩm thô mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 1-5% metanol trong dicometan. Cho bay hơi các phần sản phẩm tạo ra 8g (hiệu suất, 64,4%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: $m/z = 222,33$ (M + H).

Bước 3: Điều chế metyl (3-(2-hydroxyphenyl)propyl)glyxinat

Paladi 10% trên cacbon với độ ẩm 50% (0.335g, 3,1mmol) được cho cẩn thận vào dung dịch metyl (3-(2-hydroxyphenyl) alyl)glyxinat (7,0g, 31,6mmol) trong metanol (70ml). Khí hydro sau đó được sục vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit. Tấm xe-lit được rửa cẩn thận với một lượng metanol. Dịch lọc vừa thu được được cô đặc trong chân không để thu được 6g (hiệu suất, 85,14%) hợp chất dưới dạng chất lỏng không màu và được sử dụng cho bước tiếp theo. LC-MS: $m/z = 224,33$ (M + H).

Bước 4: Điều chế 2-((3-(2-hydroxyphenyl)propyl)amino)axetamit

Dung dịch metyl (3-(2-hydroxyphenyl)propyl)glyxinat (2g, 8,96mmol) trong metanol (60ml) được làm lạnh đến -78°C sử dụng axeton/thùng đá khô. Khí amoniac sau đó được làm sạch trong dung dịch hỗn hợp phản ứng lạnh này trong 1-2 giờ. Thiết bị phản ứng sau đó được đóng kín và hỗn hợp phản ứng được cho làm nóng lên đến nhiệt độ phòng, khi đó nó được tiếp tục khuấy trong 18 giờ tiếp theo. Hỗn hợp phản

ứng được theo dõi trên TLC sử dụng etyl axetat tinh khiết như pha động. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi dưới chân không và vật liệu thô thu được tiếp tục được bay hơi hai lần nữa cùng với diethyl ete. Nguyên liệu thô cuối cùng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Quá trình trên cho ra 1, 8g (hiệu suất, 96,58%) hợp chất mong muốn. LC-MS: $m/z = 208,83$ ($M + H$).

Bước 5: Điều chế tert-butyl ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoethyl)amino)propyl) phenoxy)-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate

Một phần K_2CO_3 (0,13 g, 0,96 mmol) trong môi trường khí nitơ được thêm vào dung dịch methyl 2-((3-(2-hydroxyphenyl) propyl)amino)acetamid (0,1g, 0,48 mmol) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Tert-butyl ((5-clo-2,4-diflophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,23 g, 0,576mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4-8 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, nước khử khoáng (20 ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được được chiết với etyl axetat (2 x 30 ml). Chiết xuất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước khử khoáng (20ml), nước muối (20ml), làm khô trên natri sulfat và cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gel silic đioxyt pha thường. Sản phẩm mong muốn được tách rửa với khoảng 20-25% etyl axetat trong hexan. Cho bay hơi các phần của sản phẩm thu được 0,15g (hiệu suất, 52,16%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn LC-MS: $m/z = 599,69$ ($M + H$).

Bước 6: Điều chế 2-((3-(2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl) sulfamoyl) phenoxy) phenyl) propyl) amino)acetamid

Dung dịch axit clohydric 4N trong etyl axetat (5ml) được thêm từng giọt vào dung dịch tert-butyl ((4-(2-(3-((2-amino-2-oxoethyl)amino)propyl) phenoxy)-5-clo-2-flophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (0,15g, 0,25mmol) trong diclometan (10ml) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pentan (15ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng dẫn đến tạo kết tủa rắn. Lọc dung môi được gạn ra; chất kết tủa rắn vừa thu được được rửa sạch hai lần với pentan (15ml) và làm khô dưới chân không. Nguyên liệu thô kết quả được tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng axit formic 0,1% trong pha động nước:

axetonitril (HPLC điều chế phương pháp B). Cho bay hơi các phần sản phẩm tinh khiết thu được từ HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn (0,025g, hiệu suất 20,04%). LC-MS: $m/z = 499,23(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,71 - 8,88 (m, 1H), 7,96 - 8,08 (m, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 6,48 - 6,68 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 1,93 - 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 61: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino) axetic

Hợp chất 61 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay thế 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamid với tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonfyl(thiazol-4-yl)carbamate trong bước 1. LC-MS: $m/z = 572,20(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,91 (br, s, 2H), 3,59 (br, s, 2H), 2,98 - 3,07 (m, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H).

Ví dụ 62: axit 2-(allyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino) axetic

Hợp chất 62 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay thế 3-bromoprop-1-yne với allyl bromide trong bước 2. LC-MS: $m/z = 573,86(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 12,66 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (br, s, 1H), 7,32 (br, s, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 2H), 5,66 - 5,78 (m, 1H), 5,04 - 5,19 (m, 2H), 3,22 (br, s, 4H), 2,60 (br, s, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 2H).

Ví dụ 63: 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl) amin) axetamid

Hợp chất 63 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 60 bằng cách thay thế 2-hydroxybenzaldehyde với 5-clo-2-hydroxybenzaldehyde ở bước 1, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-flophenylsulfonfyl(thiazol-4-yl)carbamate với 5-clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl) -2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamid trong bước 5. LC-MS: $m/z = 532,92(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H),

7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 6,78 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,64 - 2,78 (m, 2H), 1,92 - 2,10 (m, 2H),

Ví dụ 64: axit 2-(but-2-yn-1-yl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl) sulfamoyl) phenoxy)phenyl)propyl)amino) axetic

Hợp chất 64 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay thế 3-bromoprop-1-yn với 1-bromo-2-butin trong bước 2. LC-MS: $m/z = 585,95(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 7,98 - 8,11 (m, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 6,72 - 6,85 (m, 2H), 3,86 - 4,09 (m, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 2,60 - 2,75 (m, 2H), 1,99 - 2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H).

Ví dụ 65: axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(propyl)amino) axetic

Hợp chất 65 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay thế 3-bromoprop-1-yne với 1-bromopropan ở bước 2. LC-MS: $m/z = 575,90(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 66: axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy) phenyl) propyl) (prop-2-yn-1-yl)amino) propanoic

Hợp chất 66 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay thế metyl 2-(3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino)axetat với metyl 3-[3-(5-clo-2-hydroxyphenyl)propylamino]propanoat ở bước 1. LC-MS: $m/z = 585,88(M+H)$, 1H -NMR (DMSO), δ 12,26 - 12,67 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 67: axit 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl) propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino) axetic

Hợp chất 67 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 54 bằng cách thay

thể 5-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4-diflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit với N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4,5-triflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit bước 1. LC-MS: $m/z = 555,93(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 2H).

Ví dụ 68: ethyl 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(metyl)amino)axetat

Hợp chất 68 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 11 bằng cách thay thế glyxin metyl ete với sarcosin etyl ete trong bước 2, và thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate với N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,4,5-triflo-N-(thiazol-2-yl)benzen sulfonamit trong bước 4, và bỏ qua bước 5. LC-MS: $m/z = 575,85(M+H)$, 1H -NMR (MeOD), δ 8,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H),

Ví dụ 69: 2-((3-(5-clo-2-(2,5-diflo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamid

Hợp chất 69 được tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất 49 bằng cách thay thế tert-butyl 5-clo-2,4-diflophenylsulfonyl(thiazol-4-yl)carbamate với tert-butylthiazol-4-yl((2,4,5-triflophenyl)sulfonyl)carbamate trong bước 4. LC-MS: $m/z = 516,8 (M+H)$, 1H -NMR (DMSO- d_6), δ 8,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,90 (br, 2H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 - 7,37 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,90 (br, 2H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 2H).

Các phương án được mô tả trong sáng chế này chỉ nhằm mục đích minh họa, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có thể biết chắc rằng sử dụng không ngoài những thử nghiệm thông thường, các dạng tương đương với các quy trình cụ thể được mô tả trong sáng chế này. Tất cả dạng tương đương như vậy được coi là trong phạm vi của sáng chế này và được bao hàm bởi những phương án sau đây.

Tất cả tài liệu tham khảo (bao gồm các đơn sáng chế, bằng sáng chế, và các

công bố) trích dẫn trong sáng chế này được kết hợp vào đây cho mục đích tham khảo toàn bộ nội dung của chúng và cho toàn bộ mục đích với cùng mức độ như thể mỗi công bố hoặc bằng sáng chế hoặc đơn sáng chế riêng lẻ được chỉ ra là kết hợp để tham khảo toàn bộ nội dung của nó cho mọi mục đích một cách cụ thể hóa và cá thể hóa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, trong đó hợp chất là:

2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó;

axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó;

axit 2-(alyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó;
hoặc

axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetamit, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 2-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 2-(alyl(3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)amino)axetic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là axit 3-((3-(5-clo-2-(2-clo-5-flo-4-(N-(thiazol-2-yl)sulfamoyl)phenoxy)phenyl)propyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)propanoic, hoặc muối được dụng, hoặc dạng đồng phân hữ biến của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 đến 5, và chất mang được dụng.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm thích hợp để dùng khu trú, theo đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch.

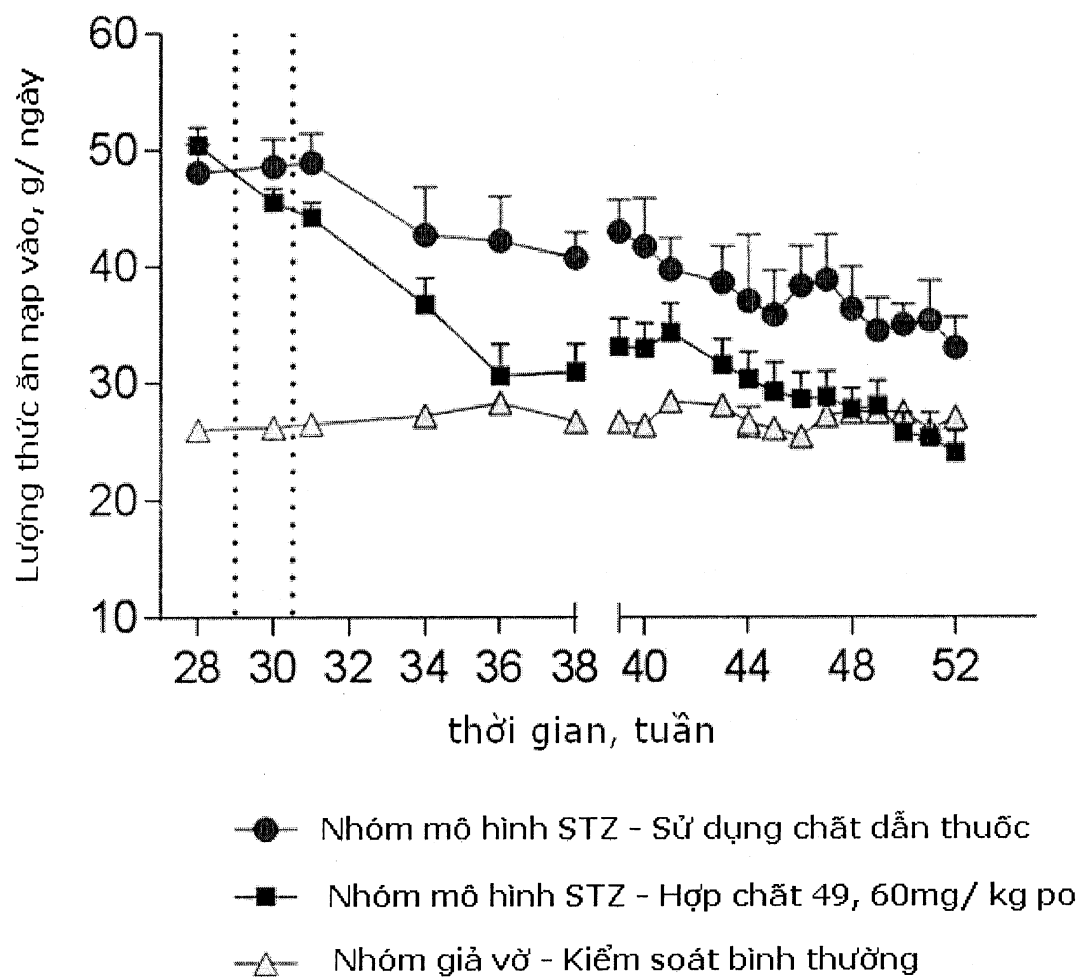


Fig 1

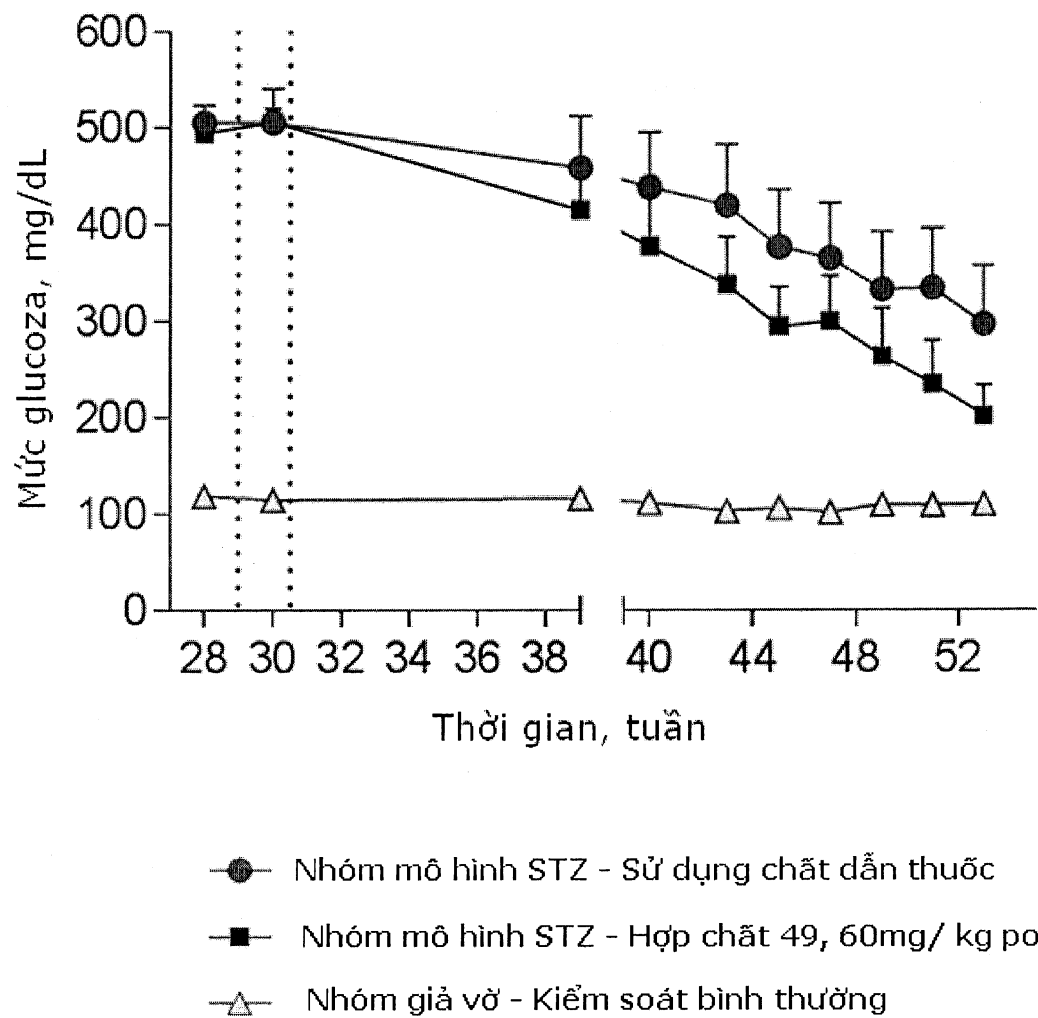


Fig 2

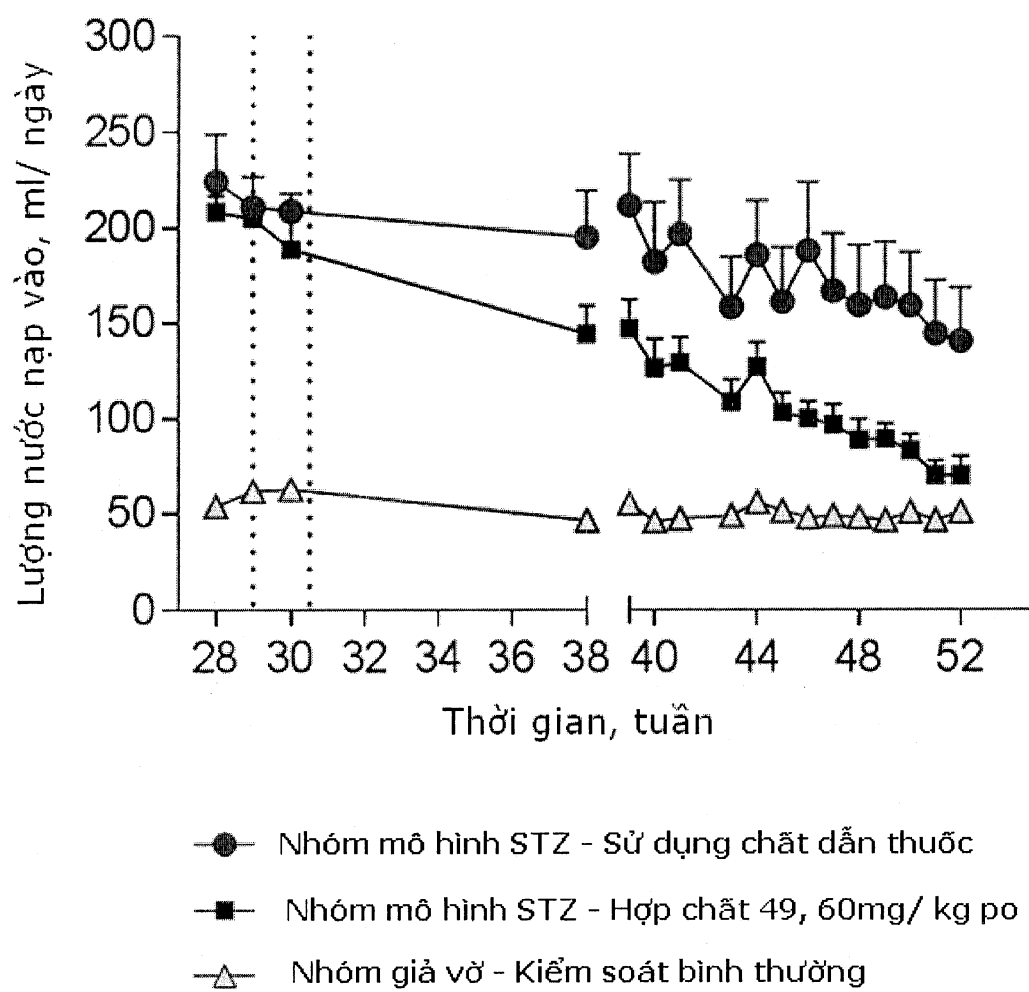


Fig 3