



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0028557

(51)⁷ C07D 409/10; A61K 31/4535; A61K 31/5377; A61K 31/551; A61P 19/02; C07D 413/10; A61P 25/04; A61P 29/00; A61P 43/00; A61K 31/4025; A61P 21/00 (13) B

(21) 1-2015-04642

(22) 06/06/2014

(86) PCT/JP2014/065141 06/06/2014

(87) WO 2014/196644 A1 11/12/2014

(30) 2013-119416 06/06/2013 JP

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/09/2017 354A

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-8411, Japan

(72) ISHIHARA, Tsukasa (JP); Ikegai, Kazuhiro (JP); Kuriwaki, Ikumi (JP);

HISAMICHI, Hiroyuki (JP); Takeshita, Nobuaki (JP); Takezawa, Ryuichi (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT BENZOTHIOPHEN HOẶC MUỐI CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà hữu dụng làm chất hoạt hóa kênh IK1. Theo kết quả nghiên cứu trên chất hoạt hóa kênh IK1, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất benzothiophen thể hiện tác dụng chữa bệnh đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp, do đó hoàn thành sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có tác động hoạt hóa kênh IK1, và cũng có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp. Ngoài ra, chất hoạt hóa kênh IK1 có thể được dùng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzothiophen hữu dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, cụ thể là dược phẩm để điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp chứa chất hoạt hóa kênh kali được hoạt hóa bởi canxi dẫn trung gian (sau đây gọi tắt là chất hoạt hóa kênh IK1).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh kali được hoạt hóa bởi canxi được biểu hiện trong các tế bào động vật khác nhau, và đóng vai trò quan trọng trong sự điều chỉnh các chức năng tế bào. Theo đó, kênh kali được hoạt hóa bởi canxi thực hiện bài tiết kali bằng cách mở kênh đáp ứng để làm tăng canxi nội bào trong các tế bào dễ bị kích thích và các tế bào khác, và điều chỉnh các hiệu thế màng bằng cách cảm ứng sự cường phân cực muộn. Kênh kali được hoạt hóa bởi canxi được phân loại thành kênh dẫn lớn (BK), kênh dẫn nhỏ (SK), và kênh dẫn trung gian (IK). Trong số các kênh này, đã được xác nhận là kênh IK được biểu hiện trong các tế bào bạch cầu, các hồng cầu, các nguyên bào sợi, các tế bào nội mạc, các biểu mô đường hô hấp, đường tiêu hóa, các dây thần kinh ngoại vi, các hạch rễ lưng, và các tế bào tương tự và đã được đề nghị là kênh IK có liên quan đến các bệnh mà hướng đến các bệnh này (Current Medicinal Chemistry, 2007, vol. 14, p. 1437-1457). Ngoài ra, từ thực tế đã được báo cáo là kênh mở kép IK1/SK cải thiện các cơ quan nội tạng và nhu động ruột bất thường (Gastroenterology, 2008, vol. 134, Issue 4, Supplement 1, p. A-544, T1386), khả năng điều trị hội chứng kích thích ruột (IBS-irritable bowel syndrome) đã được đề xuất.

Mặt khác, có báo cáo rằng kênh IK1 được biểu hiện theo hệ thần kinh cảm giác, nhưng không có sự thay đổi trong mức biểu hiện theo mô hình đau thần kinh và mô hình đau do viêm (Neuroscience, 2005, vol. 131, p. 161-175) và báo cáo rằng IK1 có liên quan đến tác dụng giảm đau của chất chủ vận PPAR (The Journal of Pharmacology và Excho Experimental Therapeutics, 2006. vol. 319, p. 1051-1061).

Tuy nhiên, quan điểm nhất định đã không thu được sự liên quan giữa kênh IK1 và rối loạn đau. Hơn nữa, chưa có báo cáo nào cho thấy rằng chất hoạt hóa kênh IK1 là chất tác động trong đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp, dùng cho các mô hình động vật bệnh lí.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới mà hữu dụng làm thành phần hoạt tính của thuốc, cụ thể là, dược phẩm để phòng và/hoặc điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

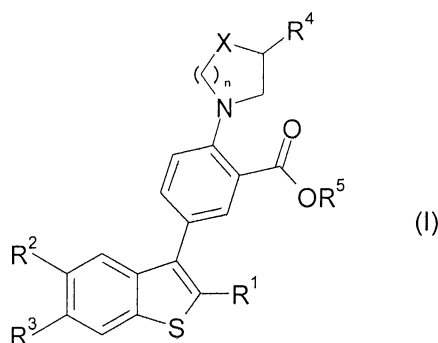
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến tác nhân để phòng hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp chứa chất hoạt hóa kênh IK1.

Phương thức giải quyết các vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu trên các chất hoạt hóa kênh IK1, và do đó, các tác giả đã phát hiện ra rằng hợp chất benzothiophen theo sáng chế có các tác động hữu dụng, do đó hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề xuất đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, và dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng và tá dược được dùng.

Công thức 1



(trong đó,

X là -O-, -CH₂-, -NH-, hoặc -N (alkyl bậc thấp)-,

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3,

R^1 là -H, halogen, hoặc alkyl bậc thấp,

R^2 và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau, và là -H, halogen, alkyl bậc thấp, hoặc halo-alkyl bậc thấp,

R^4 là -H hoặc -Lk-NH- R^0 ,

Lk là alkylen bậc thấp hoặc liên kết,

R^0 là alkyl bậc thấp, -alkylen bậc thấp-OH, hoặc xycloalkyl,

miễn là trong trường hợp mà R^4 là -H, X là -N (alkyl bậc thấp)-, và

R^5 là -H hoặc alkyl bậc thấp.)

Ngoài ra, trừ khi được mô tả khác đi, khi các ký hiệu theo công thức hóa học nhất định trong bản mô tả này cũng được sử dụng theo công thức hóa học khác, các ký hiệu giống nhau miêu tả các ý nghĩa giống nhau.

Hơn nữa, đã có phát hiện bằng các thử nghiệm dược lý dùng cho các mô hình động vật bệnh lý mà chất hoạt hóa kênh IK1 là hữu hiệu cho đau do viêm, đau do viêm xương khớp đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp, do đó hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề xuất đến tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp chứa chất hoạt hóa kênh IK1 làm thành phần hoạt tính.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất đến dược phẩm để điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Trong khi đó, dược phẩm bao gồm chất để điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất:

(1) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để sử dụng trong sản xuất dược phẩm để điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp;

(2) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để sử dụng điều trị đau nội tạng,

đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp;

(3) hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng để điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; và

Trong khi đó, thuật ngữ “đối tượng” là con người hoặc động vật khác cần phòng hoặc điều trị, và theo phương án nhất định, là con người cần phòng hoặc điều trị.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có tác động hoạt hóa kênh IK1, và có thể được dùng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

Ngoài ra, chất hoạt hóa kênh IK1 cũng có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Trong bản mô tả này, “alkyl bậc thấp” là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (còn được gọi tắt là C₁₋₆ alkyl; số cacbon sau đây được gọi theo cách giống như vậy), và các ví dụ của chúng bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, và hoặc alkyl bậc thấp tương tự. Theo phương án khác, alkyl bậc thấp là C₁₋₄ alkyl, theo phương án khác nữa, alkyl bậc thấp là metyl, etyl, n-propyl, hoặc tert-butyl. vẫn theo phương án khác, alkyl bậc thấp là metyl, vẫn theo phương án khác, alkyl bậc thấp là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 4 nguyên tử cacbon (C₄ alkyl), và vẫn theo phương án khác, alkyl bậc thấp là tert-butyl.

Trong bản mô tả, “halo-alkyl bậc thấp” là alkyl bậc thấp được thế từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Theo phương án khác, halo-alkyl bậc thấp là alkyl bậc thấp được thế từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, và theo phương án khác nữa, halo-alkyl bậc thấp là -CF₃.

Trong bản mô tả, “alkylen bậc thấp” là C_{1-6} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các ví dụ của chúng bao gồm metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen, propylen, metyl metylen, etyl etylen, 1,2-dimetyl etylen, 1,1,2,2-tetrametyl etylen, và các alkylen bậc thấp tương tự. Theo phương án khác, alkylen bậc thấp là C_{1-4} alkylen, theo phương án khác nữa, alkylen bậc thấp là C_4 alkylen, và vẫn theo phương án khác, alkylen bậc thấp là metylen.

Trong bản mô tả, “halogen” là F, Cl, Br, hoặc I.

Trong bản mô tả, “xycloalkyl” là nhóm vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon (C_{3-10}), và có thể có cầu. Các ví dụ của chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, adamantyl, và các xycloalkyl tương tự. Theo phương án khác, xycloalkyl là xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon (C_{3-8} xycloalkyl), và theo phương án khác nữa, xycloalkyl là xyclobutyl.

Các phương án theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

(1) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^1 là -H, -F, hoặc $-CH_3$, theo phương án khác, R^1 là -H hoặc alkyl bậc thấp, theo phương án khác nữa, R^1 là -H hoặc $-CH_3$, vẫn theo phương án khác, R^1 là -H, vẫn theo phương án khác, R^1 là halogen, vẫn theo phương án khác, R^1 là -F, vẫn theo phương án khác, R^1 là alkyl bậc thấp, và vẫn theo phương án khác, R^1 là $-CH_3$.

(2) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^2 là -H hoặc halogen, theo phương án khác, R^2 là -H, -F, hoặc -Cl, theo phương án khác nữa, R^2 là -H, vẫn theo phương án khác, R^2 là halogen, và vẫn theo phương án khác, R^2 là -F hoặc -Cl.

(3) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^3 là halogen hoặc halo-alkyl bậc thấp, theo phương án khác, R^3 là -F, -Cl, hoặc $-CF_3$, theo phương án khác nữa, R^3 là halogen, vẫn theo phương án khác, R^3 là -F hoặc -Cl, vẫn theo phương án khác, R^3 là -Cl, vẫn theo phương án khác, R^3 là halo-alkyl bậc thấp, và vẫn theo phương án khác, R^3 là $-CF_3$.

(4) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^4 là $-Lk-NH-R^0$.

(5) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó Lk là alkylen bậc thấp, theo phương án khác, Lk là C_{1-4} alkylen, và theo phương án khác nữa, Lk là $-CH_2-$.

(6) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^0 là C_4 alkyl, $-C_4$ alkylen-OH hoặc C_{3-8} xycloalkyl, theo phương án khác, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, theo phương án khác nữa, R^0 là xyclobutyl, vẫn theo phương án khác, R^0 là C_4 alkyl, và vẫn theo phương án khác, R^0 là tert-butyl.

(7) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^5 là -H hoặc $-CH_3$, và theo phương án khác, R^5 là -H.

(8) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó X là -O- hoặc $-CH_2-$, theo phương án khác, X là -O-, và theo phương án khác nữa, X là $-CH_2-$.

(9) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó n bằng 2.

(10) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, mà là sự kết hợp của 2 hoặc nhiều các phương án được mô tả trong mục từ (1) đến mục (9).

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể của sự kết hợp trong mục (10) bao gồm các phương án sau đây.

(11) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^1 là alkyl bậc thấp, R^2 là -H, R^3 là halogen, R^4 là $-Lk-NH-R^0$, Lk là $-CH_2-$, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, R^5 là -H, X là -O-, và n bằng 2.

(12) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^1 là -H, R^2 là halogen, R^3 là halo-alkyl bậc thấp, R^4 là $-Lk-NH-R^0$, Lk là $-CH_2-$, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, R^5 là -H, X là -O-, và n bằng 2.

(13) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^1 là alkyl bậc thấp, R^2 là halogen, R^3 là halogen, R^4 là $-Lk-NH-R^0$, Lk là $-CH_2-$, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, R^5 là -H, X là -O-, và n bằng 2.

Ngoài ra, các ví dụ về các phương án khác của sự kết hợp trong mục (10) bao gồm các phần từ phần (a) đến phần (f).

(a) Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng, trong đó R^4 là $-Lk-NH-R^0$.

(b) Hợp chất ở phần (a) và muối của chúng, trong đó X là -O- hoặc $-CH_2-$.

(c) Hợp chất ở phần (b) và muối của chúng, trong đó n bằng 2.

(d) Hợp chất ở phần (c) và muối của chúng, trong đó Lk là $-CH_2-$.

(e) Hợp chất ở phần (d) và muối của chúng, trong đó R^5 là -H.

(f) Hợp chất ở phần (e) và muối của chúng, trong đó R^0 là C_4 alkyl, $-C_4$ alkylen-OH, hoặc C_{3-8} xycloalkyl.

Các ví dụ về các phương án của hợp chất cụ thể được bao gồm trong sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây và các muối của chúng:

axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic,

axit 5-(6-clo-2-flo-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic,

axit 2-[(3R)-3-[(tert-butylamino)metyl]piperidin-1-yl]-5-[6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl] benzoic,

axit 5-[5-clo-6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl]-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic, hoặc

axit 5-(6-clo-5-(flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic.

Các ví dụ về các phương án khác của hợp chất cụ thể được bao gồm trong sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây và các muối của chúng:

hydroclorua của axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic,

hydroclorua của axit 5-(6-clo-2-flo-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic,

hydroclorua của axit 2-[(3R)-3-[(tert-butylamino)metyl]piperidin-1-yl]-5-[6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl] benzoic,

hydroclorua của axit 5-[5-clo-6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl]-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic, hoặc

hydroclorua của axit 5-(6-clo-5-(flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic.

Các hợp chất có công thức (I) có thể có mặt các chất đồng phân hình học tùy thuộc vào các kiểu phần tử thế của chúng. Trong bản mô tả này, ngay cả trong các trường hợp các hợp chất có công thức (I) chỉ xuất hiện trong một dạng chất đồng phân,

sáng chế bao gồm các đồng phân khác và cũng bao gồm các đồng phân được tách ra hoặc hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc không đối xứng trục, và các chất đồng phân quang học được dựa trên đó có thể có mặt. Sáng chế cũng bao gồm đồng phân quang học được tách ra của hợp chất có công thức (I) hoặc hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất được dụng của hợp chất được đại diện bởi công thức (I). Tiền dược chất được dụng là hợp chất có nhóm mà có thể được chuyển thành nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, hoặc các nhóm tương tự bằng sự phân ly trong dung môi hoặc trong các điều kiện sinh lý. Về nhóm tạo thành tiền dược chất, các nhóm được mô tả trong Prog.Med., 1985, vol. 5, p. 2157-2161, và "Pharmaceutical Research and Development, Drug Design" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7, p. 163-198 có thể được minh họa bằng ví dụ.

Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức (I) là muối được dụng của hợp chất có công thức (I), và hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành muối bổ sung axit hoặc muối với bazơ tùy thuộc vào các kiểu phân tử thể của chúng. Các ví dụ cụ thể về muối bao gồm các muối bổ sung axit của các axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự, và các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyltartaric, axit ditoluoyltartaric, axit citric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, axit glutamic, và các axit hữu cơ tương tự, các muối với các bazơ vô cơ như natri, kali, magie, canxi, nhôm, và các muối tương tự, và các bazơ hữu cơ như metylamin, etylamin, etanolamin, lysin, ornitin, và các bazơ tương tự, các muối với các axit amin khác nhau như axetylleuxin, và các muối tương tự và các dẫn xuất axit amin, muối amoni, và các hợp chất tương tự.

Hơn nữa, sáng chế cũng bao gồm các hydrat hoặc các solvat khác nhau của hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, và các chất tinh thể đa hình. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các hợp chất dán nhãn với các đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ khác nhau.

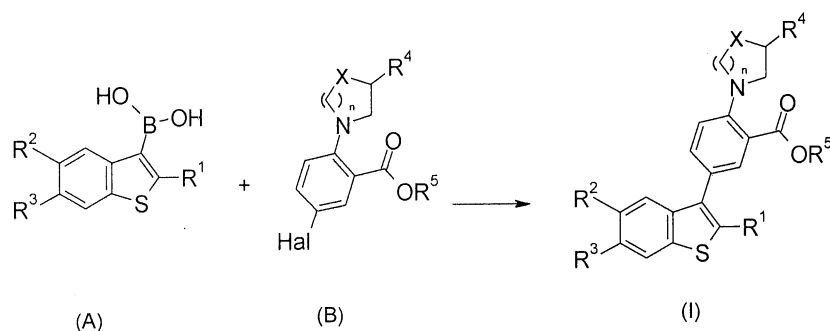
Phương pháp điều chế

Hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp đã biết khác nhau, sử dụng các đặc trưng dựa trên cấu trúc cơ bản của chúng hoặc các kiểu phân tử thế. Tại thời điểm đó, có thể hữu hiệu trong công nghệ điều chế mà nhóm chức được thế bằng nhóm bảo vệ phù hợp (nhóm mà có thể dễ dàng bị chuyển thành nhóm chức) ở giai đoạn từ vật liệu ban đầu đến bán thành phẩm tùy thuộc vào các kiểu nhóm chức. Về nhóm bảo vệ này, các nhóm bảo vệ được mô tả trong “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (xuất bản lần thứ 4, 2006)” được viết bởi P. G.M. Wuts và T. W. Greene có thể được minh họa bằng ví dụ, và các nhóm bảo vệ này tùy thuộc vào các điều kiện phản ứng. Trong phương pháp này, đầu tiên, nhóm bảo vệ được đưa vào, phản ứng được thực hiện, và nhóm bảo vệ được loại bỏ, nếu cần thiết. Bằng cách này, có thể thu được hợp chất mong muốn.

Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách thực hiện thêm phản ứng bằng cách đưa vào nhóm đặc biệt ở giai đoạn từ vật liệu ban đầu đến bán thành phẩm theo cách giống nhau như tiền dược chất của nhóm bảo vệ được mô tả trên, hoặc sử dụng hợp chất thu được có công thức (I). Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách áp dụng các phương pháp được biết từ các chuyên gia trong lĩnh vực chuyên ngành như phương pháp este hóa, amit hóa, khử nước, hoặc các phương pháp thông thường.

Sau đây, các phương pháp điều chế tiêu biểu cho hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả. Mỗi phương pháp điều chế cũng có thể được thực hiện có tham chiếu đến các Tài liệu tham khảo được mô tả trong bản mô tả. Ngoài ra, phương pháp điều chế theo sáng chế không bị giới hạn với các ví dụ được mô tả dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 2



(Theo sơ đồ phản ứng, Hal là Cl, Br, hoặc I.)

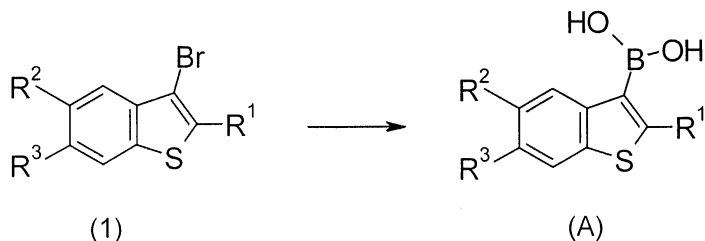
Hợp chất có công thức (I) bao gồm (i) hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là alkyl bậc thấp (sau đây gọi tắt là hợp chất có công thức (I-1)), và (ii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là -H (sau đây gọi tắt là hợp chất có công thức (I-2)). Mỗi phương pháp điều chế thông thường sẽ được mô tả dưới đây.

(i) Hợp chất có công thức (I-1) có thể được điều chế từ các hợp chất (A) và (B). Phản ứng được gọi là phản ứng ghép đôi Suzuki, trong đó hợp chất (I) được điều chế bằng cách phản ứng axit boronic hợp chất (A) và hợp chất (B). Phản ứng có thể được thực hiện trong sự không có mặt của dung môi, hoặc dung môi trơ với phản ứng, như các hydrocacbon thơm bao gồm toluen, xylen và các hydrocacbon thơm tương tự, các ete bao gồm Et_2O , THF, DME, dioxan, và các ete tương tự, các hydrocacbon đã halogen hóa bao gồm DCM, DCE, cloform, và các hydrocacbon đã halogen hóa tương tự, và các dung môi aprotic bao gồm DMF, DMSO, EtOAc, CH_3CN , và các dung môi aprotic tương tự, và trong điều kiện làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu từ nhiệt độ phòng. Phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của paladi, phối tử photphin, và bazơ kim loại. Về paladi, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , và các paladi có thể được sử dụng. Về phối tử photphin, BINAP, DPPF, PPh_3 , $\text{P}(\text{Bu}^t)_3$ và các phối tử photphin tương tự có thể được sử dụng. Về bazơ kim loại, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOBu^t , K_3PO_4 và các bazơ kim loại tương tự có thể được sử dụng.

(ii) Hợp chất có công thức (I-2) có thể được điều chế bằng sự khử alkyl hóa R^5 của hợp chất có công thức (I-1). Ví dụ, sự khử alkyl hóa là sự thủy phân và các quá trình tương tự. Trong trường hợp thủy phân kiềm, các bazơ kim loại như NaOH , KOH , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , và các bazơ kim loại tương tự có thể được sử dụng. Trong trường hợp thủy phân axit, axit clohydric và các axit tương tự có thể được sử dụng. Trong cả các trường hợp, nhiệt độ phản ứng từ điều kiện làm lạnh bằng nước đá đến điều kiện nhiệt độ hồi lưu, và có thể thực hiện phản ứng trong các điều kiện trong đó chất nền không được phân hủy. Về dung môi, các ancol như MeOH , EtOH , và các ancol tương tự, các dung môi aprotic như DMF, DMSO, và các dung môi aprotic tương tự, nước hoặc các dung môi hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng.

Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 1

Sơ đồ phản ứng 3

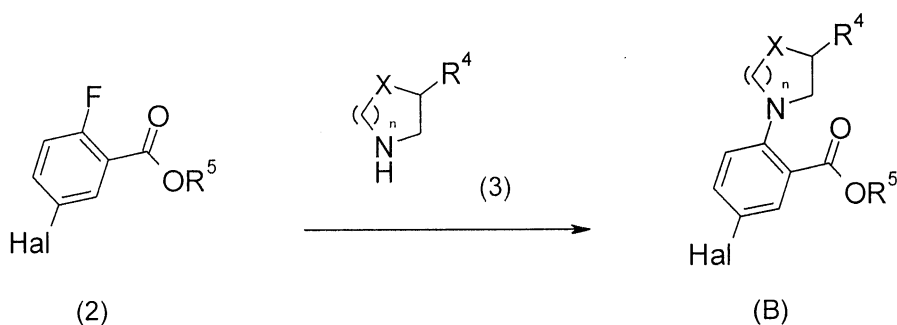


Hợp chất ban đầu (A) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất (1) và các hợp chất axit boric như triisopropylborat và các hợp chất tương tự.

Trong phản ứng này, hợp chất (1) và hợp chất axit boric như triisopropylborat và các hợp chất tương tự được trộn theo các lượng tương đương, hoặc một trong hai hợp chất này theo lượng dư, chất phản ứng organolithium như nBuLi và các chất phản ứng tương tự được bổ sung vào hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh tốt hơn là nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C , và sản phẩm thu được được khuấy trong dung môi trơ với phản ứng hoặc trong sự không có mặt của dung môi thường trong khoảng từ nhiệt độ thấp đến nhiệt độ phòng, tốt hơn là trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến 30°C , trong thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày. Các ví dụ về dung môi đã sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn với, các hydrocacbon như hexan và các hydrocacbon tương tự, và các ete như Et_2O , THF, và các ete tương tự miễn là dung môi không gây ảnh hưởng đến phản ứng.

Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 2

Sơ đồ phản ứng 4



Hợp chất ban đầu (B) có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất (2) và hợp chất (3).

Trong phản ứng này, hợp chất (2) và hợp chất (3) được trộn theo các lượng tương đương, hoặc một trong hai chất này theo lượng dư, và hỗn hợp được khuấy

trong dung môi trơ với phản ứng trong sự không có mặt của dung môi, thường trong khoảng thời gian từ 0,1 giờ đến 5 ngày từ làm nguội đến làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn là trong khoảng nhiệt độ từ 0°C đến 80°C. Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn với, các hydrocacbon thơm, các ete, các hydrocacbon đã halogen hóa, DMF, DMSO, EtOAc, CH₃CN, và các dung môi hỗn hợp của chúng. Khi phản ứng được thực hiện trong sự có mặt của bazơ hữu cơ như TEA, DIPEA, và các bazơ hữu cơ tương tự, hoặc trong sự có mặt của bazơ vô cơ như K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, và các bazơ vô cơ tương tự, trường hợp này có thể thuận lợi về tiến trình trôi chảy của phản ứng.

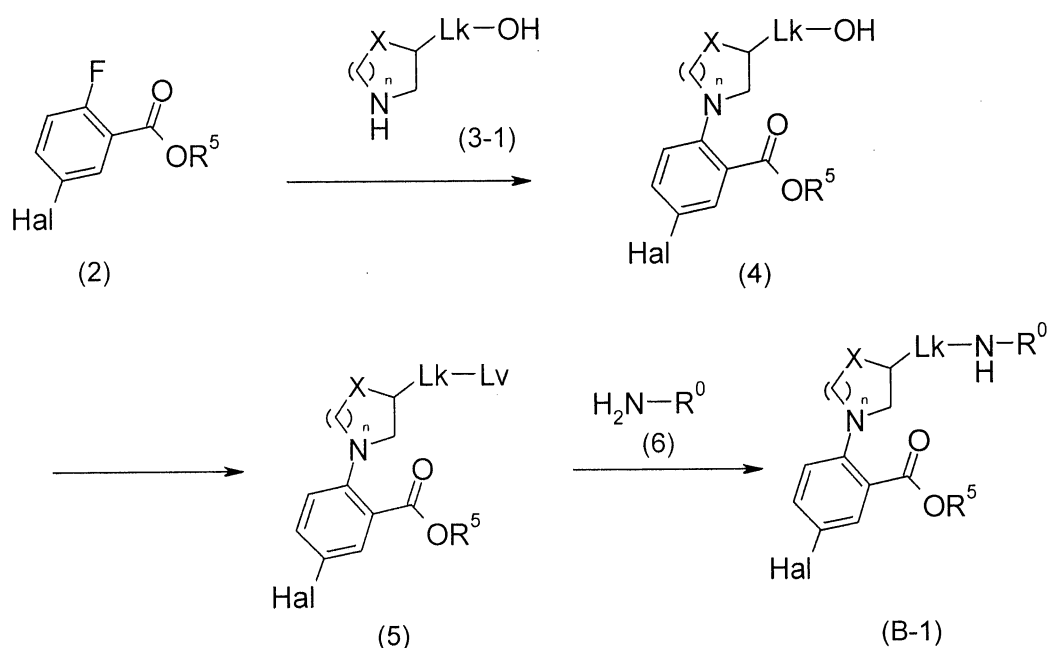
Tài liệu tham khảo

S. R. Sandler và W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", xuất bản lần thứ 2, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

"Courses in Excho Experimental Chemistry" (xuất bản lần thứ 5) được biên tập bởi The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 3

Sơ đồ phản ứng 5



(Theo sơ đồ phản ứng, Lv là halogen, -OMs, -OTs hoặc các gốc tương tự.)

Hợp chất (B-1) là phương án của hợp chất ban đầu (B) thu được bởi sự chuyển hóa hợp chất (4), mà thu được bằng cách phản ứng hợp chất (2) và hợp chất (3-1), thành hợp chất (5) và sau đó phản ứng với hợp chất (6). Hợp chất (4) thu được từ hợp chất (2) và hợp chất (3-1) theo cách giống nhau được mô tả trong Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 2 được mô tả trên. Hợp chất (5) thu được bằng sự chuyển hóa nhóm OH của hợp chất (4) thành nhóm rời chuyển như halogen, -OMs, -OTs, hoặc các nhóm tương tự sử dụng các phương pháp thông thường ("Courses in Excho Experimental Chemistry" (xuất bản lần thứ 5) biên tập bởi The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)). Bước cuối cùng, hợp chất (B-1) thu được bằng cách phản ứng hợp chất (5) và hợp chất (6) sử dụng các điều kiện giống nhau như trong Quy trình tổng hợp vật liệu ban đầu 2 được mô tả trên.

Hợp chất có công thức (I) được tách ra và được tinh chế làm hợp chất tự do, muối của chúng, hydrat, solvat, hoặc chất đa hình dạng tinh thể. Muối của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bởi phản ứng tạo thành muối thường.

Việc tách ra và tinh chế được thực hiện bằng cách áp dụng các công đoạn hóa học thông thường như tách chiết, kết tinh phân đoạn, các kiểu khác nhau của sắc ký phân đoạn, và các công đoạn tương tự.

Các chất đồng phân khác nhau có thể được điều chế bằng cách lựa chọn hợp chất ban đầu thích hợp, hoặc có thể được phân tách sử dụng sự khác biệt về các tính chất vật lý giữa các đồng phân. Ví dụ, các chất đồng phân quang học thu được bằng các phương pháp phân tích quang học thông thường (ví dụ, kết tinh phân đoạn dẫn đến muối đồng phân không đối quang với bazơ hoặc axit quang hoạt, hoặc phép sắc ký sử dụng cột thủ tính hoặc các phương pháp tương tự) của hỗn hợp triệt quang, và cũng có thể được điều chế từ hợp chất ban đầu quang hoạt thích hợp.

Hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức (I) đã được xác nhận bởi các thử nghiệm được thể hiện dưới đây.

Ngoài ra, trong các ví dụ thử nghiệm từ 2 đến 6, 0,5% metyl xenluloza dạng huyền phù đã được sử dụng là thuốc thử.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm phép đo hoạt tính mở kênh IK1

Các tế bào ((1) các tế bào T84 (mà được biết đến làm các tế bào biểu hiện

Kênh IK1) hoặc (2) các tế bào biểu hiện Kênh IK1 ở người (Gen chuyển: NM_002250,2, sử dụng các tế bào: CHO dhfr-) được nuôi ở khay vi thể giếng có 384 giếng để được 12000 tế bào/giếng. Sau khi ủ qua đêm, môi trường đã được hút, và 20 μ L FLIPR chất phản ứng thử nghiệm hiệu thể màng (Bộ công cụ thử nghiệm hiệu thể màng FLIPR, được sản xuất bởi Molecular Devices LLC) đã được bổ sung vào môi trường, sau đó ủ ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Cường độ huỳnh quang đã được đo ở bước sóng 530 nm/590 nm, mà đã được đặt ở trị số trước. Thêm 20 μ L dung dịch đệm chứa thuốc thử (mà chứa 0,01% axit pluronic và 20 mM Hepes-NaOH (pH7,4); 0,2% CHAPS trong HBSS) vào, sau đó ủ ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ, và trị số bổ sung đã được đo. Hoạt tính của thuốc thử đã được xác định từ các trị số tương đối mà liệu pháp NS-309 (6,7-diclo-1*H*-indol-2,3-dion 3-oxim, được sản xuất bởi Sigma-Aldrich Co., LLC; 0,2 μ M; dung dịch DMSO) đã được đặt là 100%, và liệu pháp DMSO đã được đặt là 0%. Trị số hoạt hóa (%) ở mỗi nồng độ đã được vẽ dựa theo nồng độ của thuốc thử, và trị số EC₅₀ đã được tính bằng phương pháp hồi quy Logistic.

Các trị số EC₅₀ của ảnh hưởng mở Kênh IK1 của nhiều hợp chất ví dụ điển hình theo sáng chế được thể hiện theo Bảng sau đây (trong Bảng này, Số thứ tự có nghĩa là số lượng, và Ex có nghĩa là số hợp chất ví dụ. Tương tự sẽ được áp dụng sau đây). Bảng 1 thể hiện các kết quả khi sử dụng các tế bào T84, và Bảng 2 thể hiện các kết quả khi sử dụng các tế bào biểu hiện Kênh IK1 ở người (Gen chuyển : NM_002250,2, sử dụng các tế bào : CHO dhfr-). Với P<0,05 trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Bảng 1

Số thứ tự	EC ₅₀	Số thứ tự	EC ₅₀
Ex10	3,89 μ M	Ex14	3,17 μ M
Ex11	3,07 μ M	Ex16	8,04 μ M
Ex12	1,75 μ M	Ex18	0,920 μ M
Ex13	3,76 μ M	Ex19	1,50 μ M

Bảng 2

Số thứ tự	EC ₅₀	Số thứ tự	EC ₅₀
Ex10	0,093 µM	Ex14	0,028 µM
Ex11	0,011 µM	Ex16	0,033 µM
Ex12	0,024 µM	Ex18	0,048 µM
Ex13	0,052 µM	Ex19	0,0055 µM

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác động chứng đau bụng do chương đại trực tràng chuột

Sau khi các con chuột đực Wistar (CLEA Japan, Inc.) đã được gây mê với isofluran, bong bóng đã được đưa vào trong đại tràng. Sau khi tỉnh, thuốc thử được dùng qua đường miệng, và sau đó 1 giờ, chứng đau bụng dẫn đến sự mở rộng bong bóng đã được đo bằng vật chỉ thị của hành vi gấp bụng. Mỗi kích thích (15, 30, 45, 60 mmHg) được thực hiện lặp đi lặp lại nhiều lần khoảng 5 phút trong cự ly 5 phút. Thử nghiệm khác nhau đáng kể của nhóm dung môi và nhóm thuốc thử được thực hiện trong sự so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Student's t-test hoặc kiểm định Dunnett. Với $P < 0,05$ trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Có tác động trong thử nghiệm chứng đau bụng do chương trực tràng chuột của nhiều hợp chất ví dụ điển hình theo sáng chế được thể hiện trong Bảng sau đây (Trong Bảng này, MED có nghĩa là liều lượng tác động tối thiểu. Tương tự sẽ được áp dụng sau đây). Mỗi hợp chất Ví dụ Ex10 hoặc Ex18 được đưa ra hoạt hóa đáng kể trong mỗi liều lượng được thể hiện trong Bảng sau đây.

Bảng 3

Số thứ tự	MED	Số thứ tự	MED
Ex10	0,3 mg/kg	Ex18	0,3 mg/kg

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác động ức chế phân bố trọng lượng chân sau trong tá được gây ra viêm khớp ở chuột

Mẫu này là mẫu để nghiên cứu đau do viêm. 50 µL vi khuẩn *Mycobacterium*

tuberculosis đã chết H37Ra (được sản xuất bởi DIFCO Laboratories) ở huyền phù trong parafin lỏng đã được dùng vào dưới da trong chân sau bên phải của chuột cái Lewis (được sản xuất bởi Charles River Laboratories, Japan) để được 10 mg/mL. Ngày tiếp theo, dung môi hoặc thuốc thử được dùng qua đường miệng. Sau 1 hoặc 2 giờ, sự phân bố trọng lượng giữa chân sau trái và chân sau phải được đo sử dụng máy thử Incapacitance (được sản xuất bởi Linton Instrumentation). Thử nghiệm khác nhau đáng kể của nhóm dung môi nhóm thuốc thử được thực hiện trong sự so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Student's t-test hoặc kiểm định Dunnett. Với $P < 0,05$ trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Có tác động trong chuột viêm khớp bị gây ra bởi tá dược của nhiều hợp chất ví dụ điển hình theo sáng chế được thể hiện trong Bảng sau đây. Mỗi hợp chất ví dụ Ex10, Ex11, Ex14 hoặc Ex18 được đưa ra hoạt hóa đáng kể trong mỗi liều lượng thể hiện trong Bảng sau đây.

Bảng 4

Số thứ tự	MED	Số thứ tự	MED
Ex10	3 mg/kg	Ex14	1 mg/kg
Ex11	3 mg/kg	Ex18	3 mg/kg

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác động ức chế phân bố trọng lượng chân sau trong mô hình monoiodoacetat-gây ra viêm xương khớp

Mẫu là mẫu của viêm xương khớp, và ảnh hưởng đau do viêm xương khớp có thể được đánh giá sử dụng mẫu. Thử nghiệm này được thực hiện dựa vào The Journal of Pharmacology và Excho Experimental Therapeutics, 2010, vol. 334, p. 955-963. Dưới sự gây mê isofluran, 1 mg/vị trí monoiodoacetat (sau đây gọi tắt là MIA) (được sản xuất bởi Sigma-Aldrich Co., LLC) dung dịch được dùng một lần khoang khớp gối bên phải của các con chuột đực SD (được sản xuất bởi Charles River Laboratories, Japan). MIA được hòa tan trong nước muối sinh lý, và 50 μ L của chúng đã được dùng sử dụng kim có kích thước 0,036cm x 1,27cm. 3 tuần sau việc dùng MIA, dung môi hoặc thuốc thử được dùng qua đường miệng. Sau 1 hoặc 2 giờ, sự phân bố trọng lượng giữa chân sau bên trái và bên phải được đo sử dụng máy thử Incapacitance (được sản

xuất bởi Linton Instrumentation). Thử nghiệm khác nhau đáng kể của nhóm dung môi và nhóm thuốc thử đã được thực hiện trong sự so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Student's t-test hoặc kiểm định Dunnett. Với $P < 0,05$ trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Có tác động tương ứng với mẫu monoiodoacetat-gây ra viêm xương khớp của nhiều hợp chất ví dụ điển hình theo sáng chế được thể hiện trong Bảng sau đây. Mỗi hợp chất Ví dụ Ex10, Ex11, Ex14 hoặc Ex18 được đưa ra hoạt hóa đáng kể trong mỗi liều lượng được thể hiện trong Bảng sau đây.

Bảng 5

Số thứ tự	Tỷ lệ cải thiện	Số thứ tự	Tỷ lệ cải thiện
Ex10	>50% (1mg/kg)	Ex14	42% (1mg/kg)
Ex11	>50% (1mg/kg)	Ex18	>50% (1mg/kg)

Ví dụ thử nghiệm 5: Tác động trị số ngưỡng dễ tổn thương trong mẫu reserpin-gây ra đau cơ.

Mẫu này là mẫu mà mô phỏng bệnh rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp. Thử nghiệm này được thực hiện dựa vào Pain, 2009, vol. 146, p 26-33. Reserpin (1 mg/kg) được dùng dưới da các con chuột đực SD (được sản xuất bởi Japan SLC, Inc, Japan) một lần một ngày trong 3 ngày. Sau 5 ngày, dung môi hoặc thuốc thử được dùng qua đường miệng. Sau 2 giờ, trị số ngưỡng dễ tổn thương được đo sử dụng thiết bị Randall-Selitto (được sản xuất bởi Muromachi Kikai Co., Ltd.) trong cơ bụng chân. Thử nghiệm khác nhau đáng kể của nhóm dung môi và nhóm được dùng thuốc thử được thực hiện trong sự so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Student's t-test hoặc kiểm định Dunnett. Ở đây, trị số thu được bằng cách đưa dung môi vào chuột thường mà reserpin không được dùng được đặt là 100%, và trị số của nhóm reserpin mà trong dung môi được dùng được đặt là 0%. Với $P < 0,05$ trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Do đó, hợp chất Ví dụ tiêu biểu 10 (Ex10) theo sáng chế đã thể hiện tỷ lệ cải thiện cao hơn 50% ở liều lượng 1 mg/kg. Kết quả này đã được hoạt hóa đáng kể.

Ví dụ thử nghiệm 6: Ảnh hưởng trị số ngưỡng dễ tổn thương trong chuột bị cắt

thần kinh phế vị

Đã được báo cáo rằng mẫu này là mẫu mà có các triệu chứng như rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp. Mẫu đã được làm dựa vào Neuroscience, 2009, vol. 164, p. 1252-1262. Các con chuột đực SD (được sản xuất bởi Japan SLC, Inc, Japan) được gây mê với somnopentyl, sau đó đi sát gần hình kiểm xương ức. Đường rạch đã được thực hiện theo đường trung bình từ hình kiểm xương ức đến phía đuôi. Dạ dày và thực quản dưới cơ hoành đã lộ ra, và các dây thần kinh phế vị trên cả hai mặt của thực quản được cắt ngang. Cơ bắp và da đã được khâu theo thứ tự. Từ 1 đến 3 tuần sau khi phẫu thuật, sự giảm trị số ngưỡng dễ tổn thương đã được xác nhận. Dung môi hoặc thuốc thử đã được dùng qua đường miệng, và sau 2 giờ, trị số ngưỡng dễ tổn thương đã được đo sử dụng thiết bị Randall-Selitto (được sản xuất bởi Muromachi Kikai Co., Ltd.) trong cơ bụng chân. Thử nghiệm khác nhau đáng kể của nhóm dung môi và nhóm thuốc thử đã được thực hiện trong sự so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Student's t-test hoặc kiểm định Dunnett. Với $P < 0,05$ trong mỗi thử nghiệm, được xác định là có sự khác nhau đáng kể.

Sự tác động của nhiều hợp chất Ví dụ tiêu biểu theo sáng chế được thể hiện trong Bảng sau đây là tỷ lệ cải thiện khi trị số của nhóm trong đó dung môi đã được dùng vào nhóm phẫu thuật giả đã được đặt là 100%, và trị số của nhóm trong đó dung môi đã được dùng trong nhóm phẫu thuật đã được đặt là 0%. Mỗi hợp chất Ví dụ Ex10, Ex14, Ex15 hoặc Ex18 được đưa ra hoạt hóa đáng kể trong mỗi liều lượng thể hiện trong Bảng sau đây.

Bảng 6

Số thứ tự	Tỷ lệ cải thiện	Số thứ tự	Tỷ lệ cải thiện
Ex10	>50% (3mg/kg)	Ex15	>50% (3mg/kg)
Ex14	>50% (3mg/kg)	Ex18	>50% (3mg/kg)

Từ kết quả của các thử nghiệm trên, đã được xác nhận là nhiều hợp chất của công thức tiêu biểu (I) hoặc các muối của chúng thể hiện ở hoạt hóa mở kênh IK1. Do đó, đã được thể hiện là các hợp chất theo sáng chế có hoạt hóa mở Kênh IK1, theo đó, tác động hoạt hóa kênh IK1.

Ngoài ra, từ các kết quả của các thử nghiệm trên, đã tìm thấy là hợp chất có

công thức (I) hoặc muối của chúng thể hiện có tác động chứng đau bụng do chướng trực tràng chuột, tác động ức chế trên sự phân bố trọng lượng chân sau của chuột tá được gây ra viêm khớp, tác động ức chế trên sự phân bố trọng lượng chân sau trong mẫu monoiodoaxetat-gây ra viêm xương khớp, tác động trên trị số ngưỡng dễ tổn thương theo mẫu reserpin-gây ra đau cơ, và trị số ngưỡng dễ tổn thương ở chuột bị cắt thần kinh phế vị. Theo đó, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có thể được sử dụng trong sáng thể và/hoặc điều trị cho đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp. Ở đây, đau nội tạng, về phương án nhất định, là triệu chứng IBS (chiếu trúng đau bụng). Ngoài ra, đau do viêm xương khớp là đau do viêm xương khớp.

Hơn nữa, từ các kết quả trong các thử nghiệm ở trên, đã thấy rằng chất hoạt hóa kênh IK1 cũng có thể được sử dụng cho sáng chế và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

Dược phẩm bao gồm một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất hơn có công thức (I) hoặc muối của chúng làm thành phần hoạt tính có thể được điều chế sử dụng các tá dược mà thường được dùng trong lĩnh vực này, theo đó, các tá dược cho việc điều chế dược liệu, các chất mang cho việc điều chế dược liệu, và các tá dược tương tự theo các phương pháp thường được sử dụng.

Việc dùng thuốc có thể được thực hiện hoặc bằng cách dùng thuốc qua đường miệng theo các dạng viên nén, viên tròn, viên nang, hạt nhỏ, bột, dung dịch, và các dạng tương tự, hoặc các lần tiêm thuốc qua đường ngoài ruột, như qua gian khớp, trong tĩnh mạch, hoặc các lần tiêm trong cơ, và các lần tiêm thuốc qua đường ngoài ruột khác, thuốc đạn, dung dịch thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, điều chế chất lỏng qua da, thuốc mỡ, miếng đắp vào da, điều chế chất lỏng qua niêm mạc, miếng đắp niêm mạc, thuốc hít, và các dạng tương tự.

Chế phẩm dạng rắn cho việc dùng thuốc qua đường miệng theo sáng chế được sử dụng ở dạng viên nén, bột, hạt nhỏ, hoặc các dạng tương tự. Trong chế phẩm rắn này, một hoặc nhiều (các) thành phần hoạt tính được trộn với ít nhất với tá dược không có hoạt tính theo phương pháp thông thường, chế phẩm có thể chứa các chất phụ gia không hoạt tính, như chất bôi trơn, chất phân hủy, chất làm ổn định, hoặc chất hỗ trợ sự hòa tan. Nếu cần thiết, viên nén hoặc viên tròn có thể được bọc với đường hoặc

màng của chất có thể hòa tan trong ruột hoặc dạ dày.

Chế phẩm dạng lỏng cho việc dùng thuốc qua đường miệng chứa các nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô, cốm ngọt được dùng, hoặc các chế phẩm dạng lỏng tương tự, và cũng chứa các chất pha loãng thường được sử dụng, ví dụ, tinh chế nước hoặc EtOH. Ngoài ra chất pha loãng trơ, chế phẩm dạng lỏng cũng có thể chứa các chất phụ, như chất hỗ trợ sự hòa tan, chất làm ẩm, và chất tạo huyền phù, các chất làm ngọt, các gia vị, chất thơm, và các chất khử trùng.

Các lần tiêm cho việc dùng thuốc qua đường ngoài ruột bao gồm điều chế dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước khử trùng, các thể huyền phù và các nhũ tương. Dung môi chứa nước bao gồm, ví dụ, nước cất cho việc tiêm và nước muối sinh lý. Các ví dụ về dung môi không chứa nước bao gồm các alcohol như EtOH. Chế phẩm này có thể chứa thêm chất tương lực, chất khử trùng, chất làm ẩm, chất nhũ tương hóa, chất làm phân tán, chất làm ổn định, hoặc chất hỗ trợ sự hòa tan. Các chế phẩm này được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc nhờ bộ lọc giữ vi khuẩn, hỗn hợp giết vi khuẩn, hoặc chiếu xạ. Ngoài ra, các chế phẩm cũng có thể được sử dụng bằng cách điều chế chế phẩm dạng rắn khử trùng, và việc hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước khử trùng hoặc dung môi khử trùng cho việc tiêm trước khi sử dụng.

Chất để sử dụng bên ngoài bao gồm các thuốc mỡ, thuốc cao, kem, chất đông, thuốc đắp, chất phun, thuốc xức ngoài da, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, và các chất tương tự. Các chất chứa thông thường được sử dụng là các bazơ chứa thuốc mỡ, các bazơ dạng xức ngoài da, điều chế chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, các huyền phù, nhũ tương, và các chất tương tự.

Như các chất qua niêm mạc như thuốc xông, chất qua xoang mũi, và các chất tương tự, các chất này ở dạng rắn, lỏng, hoặc trạng thái bán rắn được sử dụng, và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết thông thường. Ví dụ, tá dược đã biết, và chất điều chỉnh pH, chất khử trùng, chất có hoạt tính bề mặt, chất bôi trơn, chất làm ổn định, chất làm đặc, hoặc các chất tương tự có thể thích hợp được bổ sung vào đó. Đối với việc dùng chúng, dụng cụ thích hợp cho việc hít hoặc việc thổi có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được dùng riêng hoặc ở dạng bột trong hỗn hợp làm thành công thức, hoặc ở dạng dung dịch hoặc huyền phù kết hợp với chất mang được dùng, bằng cách sử dụng dụng cụ hoặc bình phun đã biết thông thường, như dụng cụ

xông do việc dùng thuốc, và các dụng cụ tương tự. Thuốc xông dạng bột khô hoặc dạng tương tự có thể là để sử dụng cho việc dùng thuốc riêng lẻ hoặc nhiều, và viên nang chứa khô bột hoặc bột có thể được sử dụng. Ngoài ra, đây có thể là dạng như phun sol khí tạo áp mà sử dụng chất phun thích hợp, ví dụ, khí thích hợp như clofloalkan, cacbon dioxit, và các khí tương tự, hoặc các dạng khác.

Trong việc dùng thuốc qua đường miệng, liều lượng hàng ngày thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30 mg/kg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg, cho mỗi thể trọng, dùng theo một phần hoặc theo từ 2 đến 4 phần tách biệt. Trong trường hợp dùng qua đường tĩnh mạch, liều lượng hàng ngày được dùng thích hợp nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10 mg/kg cho mỗi thể trọng, một lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Ngoài ra, chất dùng qua niêm mạc được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg cho mỗi thể trọng, mỗi lần một ngày hoặc hai hoặc nhiều lần một ngày. Liều lượng được xác định thích hợp theo trường hợp riêng lẻ bằng cách lấy các triệu chứng, độ tuổi, và giới tính, và các yếu tố tương tự vào xem xét.

Mặc dù sự biến đổi tùy thuộc vào các lộ trình dùng, các dạng liều lượng, các vị trí dùng, hoặc các loại tá dược và chất phụ gia, được phẩm theo sáng chế chứa từ 0,01 đến 100% theo trọng lượng, và theo phương án nhất định, là chứa từ 0,01 đến 50% theo trọng lượng của một hoặc nhiều loại hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng, làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với các chất khác nhau để điều trị hoặc phòng các bệnh mà hợp chất có công thức (I) được coi là hữu hiệu. Trong việc sử dụng được kết hợp, việc dùng đồng thời hoặc riêng biệt trong sự liên tục có thể được thực hiện, hoặc việc dùng có thể được thực hiện ở tại một khoảng thời gian mong muốn. Việc điều chế phải được dùng đồng thời có thể là hỗn hợp hoặc có thể được điều chế riêng lẻ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa trên các ví dụ. Hơn nữa, sáng chế không bị giới hạn với các hợp chất được mô tả trong các ví dụ như được mô tả dưới đây. Ngoài ra, các phương pháp điều chế hợp chất ban đầu được thể hiện trong các ví dụ điều chế, và các phương pháp điều chế

hợp chất có công thức (I) được thể hiện trong các ví dụ. Ngoài ra, các phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) không bị giới hạn ở các phương pháp điều chế trong các ví dụ cụ thể như dưới đây, nhưng hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng bất kỳ sự kết hợp của các phương pháp điều chế hoặc các phương pháp hiển nhiên với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ, các ví dụ điều chế, các bảng dưới đây, và bản mô tả.

AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitril, dung dịch nước muối: dung dịch nước muối bão hòa, BINAP: 2,2'-bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, CHAPS: 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonat, DCE: dicloetan, DCM: diclometan, DIPEA: diisopropyletyl amin, DME: 1,2-dimethoxyetan, DMF: N,N-dimetylformamit, DMSO: dimetyl sulfoxit, DPPF: 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferroxen, Et₂O: dietylete, EtOAc: etylaxetat, EtOH: etanol, HBSS: dung dịch muối cân bằng của Hank, Hepes: 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazin axit etansulfonic, Hepes-NaOH (pH 7,4): dung dịch Hepes chứa nước mà nồng độ pH được điều chỉnh đến pH 7,4 với NaOH, KOBu^t: kali tert-butoxit, MED: liều lượng tác động tối thiểu, MeOH: metanol, MgSO₄: sulfat magie khan, Na₂SO₄: natri sulfat khan, NaOBu^t: natri tert-butoxit, Pd (OAc)₂: paladi (II) axetat, Pd₂dba₃: tris (dibenzylideneaxeton)dipaladi (0), Pd (PPh₃)₄: tetrakis (triphenylphosphin)paladi (0), P (Bu^t)₃: tri-tert-butylphosphin, PPh₃: triphenylphosphin, nBuLi: n-butyl lithium, TEA: trietyl amin, THF: tetrahydrofuran, và cột silica gel: phép sắc ký cột silica gel.

-OMs: metansulfonyloxy, và -OTs: p-toluensulfonyloxy.

Số thứ tự: số thứ tự, Pr: số thứ tự hợp chất ví dụ điều chế, Ex: số thứ tự hợp chất ví dụ, Ref: các ví dụ hoặc các ví dụ điều chế mà đã được đề cập đến (Ví dụ, trong trường hợp mà Ex10 được chỉ dẫn ở cột Ref của Ex15 trong bảng sau đây, nó biểu diễn hợp chất ví dụ 15 (Ex15) có thể được điều chế theo cách giống nhau như đã mô tả trong các ví dụ nguyên bản của hợp chất ví dụ 10 (Ex10)), Dat: dữ liệu hóa lý, Str: công thức cấu trúc hóa học, và Inf: thông tin về hoạt động quang học và về muối của hợp chất. (Chiral là chất quang hoạt. Trong trường hợp không được mô tả một cách chi tiết tương ứng với muối, nó là dạng tự do. Ngoài ra, ví dụ, trong trường hợp mà HCl được mô tả trong các bảng, nó là monohydroclorua.)

NMR (CDCl_3): trị số chuyển vị hóa học δ của ^1H -NMR được đo trong dung môi CDCl_3 , NMR ($\text{DMSO}-d_6$): trị số chuyển vị hóa học δ của ^1H -NMR được đo trong dung môi $\text{DMSO}-d_6$, và NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): trị số chuyển vị hóa học δ của ^1H -NMR được đo bằng cách thêm D_2O vào $\text{DMSO}-d_6$.

EI: các trị số m/z được đo bằng EI-MS, ESI: các trị số m/z được đo bằng ESI-MS, APCI: các trị số m/z được đo bằng APCI-MS, và APCI/ESI: các trị số m/z được đo bằng APCI và ESI tại cùng thời điểm. Ngoài ra, trong trường hợp mà có + hoặc - tại hậu tố của ESI, + có nghĩa là trị số MS được đo theo kiểu ion dương, và - có nghĩa là trị số MS được đo theo kiểu ion âm.

Ngoài ra, để thuận tiện, nồng độ mol/L được biểu diễn là M. Ví dụ, dung dịch NaOH chứa nước 1M có nghĩa là dung dịch NaOH chứa nước 1 mol/L.

Nhiều xạ tia X dạng bột được đo bằng cách sử dụng RINT-TTR II được sản xuất bởi Rigaku Corporation trong các điều kiện sau đây, đó là, ống: Cu, dòng điện qua ống: 300 mA, điện áp qua ống: 50 kV, độ rộng lấy mẫu: $0,020^\circ$, tốc độ quét: $4^\circ/\text{min}$, bước sóng: $1.54056 \times 10^{-10}\text{m}$, và góc đo nhiễu xạ (2θ): từ $2,5^\circ$ đến 40° .

Mỗi tinh thể lần lượt được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột và trong nhiễu xạ tia X dạng bột, khoảng cách giữa các mạng tinh thể hoặc mẫu tổng thể là quan trọng trong việc xác định tinh thể tùy thuộc vào bản chất của dữ liệu. Vì cường độ tương đối có thể thay đổi ở mức độ không đáng kể tùy thuộc vào hướng phát triển của tinh thể, cỡ hạt, hoặc các điều kiện đo, nó không cần thiết biểu hiện một cách chặt chẽ.

Ví dụ điều chế 1

Dung dịch nBuLi trong hexan (1,59M, 33,6mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp 6-clo-1-benzothiophen (6,00g) và THF (180mL) ở nhiệt độ -78°C , sau đó khuấy tại nhiệt độ -78°C trong khoảng 30 phút. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được làm tăng lên -40°C , sau đó khuấy trong khoảng 5 phút, và sau đó iodometan (10,1g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -40°C . Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được làm tăng đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp hợp chất 6-clo-2-metyl-1-benzothiophen (6,41g).

Ví dụ điều chế 2

Hỗn hợp 6-clo-2-metyl-1-benzothiophen (6,40g), cloform (100mL), và brom (5,88g) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 18 giờ, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc, và lớp hữu cơ được rửa với nước, dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước 10% và dung dịch nước muối theo thứ tự. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp hợp chất 3-bromo-6-clo-2-metyl-1-benzothiophen (8,50g).

Ví dụ điều chế 3

Hỗn hợp 6-(triflometyl)-1-benzothiophen (1,57g), axit axetic (8mL), và *N*-bromosuxinimit (1,58g) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát ở nhiệt độ phòng được pha loãng với cloform. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước bão hòa, dung dịch Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, nước, và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng MgSO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp hợp chất 3-bromo-6-(triflometyl)-1-benzothiophen (1,94g).

Ví dụ điều chế 4

Hợp chất phức hợp boran-dimetyl sulfua (12,4mL) được bổ sung vào hỗn hợp 6-clo-5-flo-1-benzothiophen-2-axit cacboxylic (10,0g) và THF (100mL) trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Hơn nữa, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 4 giờ, và dioxan (50mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp (6-clo-5-flo-1-benzothiophen-2-yl) metanol (3,83g).

Ví dụ điều chế 5

Hỗn hợp (6-Clo-5-flo-1-benzothiophen-2-yl) metanol (5,94g) được hòa tan

trong DCM (59mL), và thionyl clorua (4,89g) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Thionyl clorua (1,63g) hơn nữa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. EtOAc được bổ sung vào phần còn lại, và lớp hữu cơ được rửa với natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng MgSO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 6-clo-2-(clometyl)-5-flo-1-benzothiophen (4,93g).

Ví dụ điều chế 6

Hỗn hợp 6-clo-2-(clometyl)-5-flo-1-benzothiophen (4,93g) và THF (47mL) được bổ sung vào hỗn hợp lithi-nhôm hydrua (1,19g) và THF (30mL) trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó khuấy trong khoảng 30 phút trong điều kiện làm nguội bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ, và nước (1,2mL), dung dịch NaOH chứa nước 15% (1,2mL), và nước (3,6mL) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá theo thứ tự, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Vật liệu không được hòa tan được phân tách bằng việc lọc sử dụng Xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen (4,02g).

Ví dụ điều chế 7

Hỗn hợp 4-clo-2,5-diflobenzaldehyt (21,1g), rodanin (16,7g), natri axetat (39,2g), và axit axetic (68mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 4 giờ. Nước (300mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 3 giờ. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và làm khô dưới áp suất giảm (34,1g). Dung dịch NaOH (31,7g) trong nước (284mL) được bổ sung vào sản phẩm thu được (34,1g), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng 3 giờ. Axit clohydric đã cô đặc (66mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc (29,3g). Hỗn hợp sản phẩm thu được (29,3g), DMSO (293mL), và KOBu^t (26,2g) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Nước axit xitric

bão hòa (450mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa với nước, và được làm khô dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp 6-clo-5-flo-1-benzothiophen-2-cacboxylic axit (21,9g).

Ví dụ điều chế 8

Hỗn hợp 6-(triflometyl)-1-benzothiophen-2-cacboxylic axit (2,17g), đồng (0,25g), và quinolin (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 200°C trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng được pha loãng với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với axit clohydric 1M và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 6-(triflometyl)-1-benzothiophen (1,62g).

Ví dụ điều chế 9

Thêm từng giọt dung dịch nBuLi trong hexan (2,76M; 18,6 mL vào hỗn hợp 6-clo-1-benzothiophen (7,20g) và THF (216mL) tại nhiệt độ -78°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ -78°C trong khoảng 30 phút. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được tăng lên đến -40°C, sau đó khuấy trong khoảng 5 phút, và sau đó N-flobenzensulfonimit (21,5g) được bổ sung vào đó tại nhiệt độ -40°C. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 6-clo-2-flo-1-benzothiophen (3,12g).

Ví dụ điều chế 10

Dung dịch nBuLi trong hexan (1,59M; 36,7mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp 3-bromo-6-clo-2-metyl-1-benzothiophen (8,48g), triisopropylborat (11,0g), và THF (148mL) tại nhiệt độ -78°C dưới môi trường khí argon, sau đó khuấy tại nhiệt độ -78°C trong khoảng 30 phút. Sau khi nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 1 giờ. Axit clohydric 1M được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút và chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄,

và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào phần còn lại, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm đã lọc được làm khô dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp (6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl) axit boronic (1,47g).

Ví dụ điều chế 11

Dung dịch nBuLi trong hexan (2,76M; 9,1mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp 6-clo-2-flo-1-benzothiophen (3,11g) và THF (62mL) tại nhiệt độ -78°C dưới môi trường khí argon. Sau khi nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được tăng lên -50°C trong khoảng hơn 40 phút, triisopropylborat (6,27g) được bổ sung vào đó, và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 12 giờ. Axit clohydric 1M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 15 phút và chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dung môi hỗn hợp EtOAc và hexan được bổ sung vào phần còn lại, và kết tủa đã điều chế được thu gom bằng cách lọc. Sản phẩm đã thu gom bằng cách lọc được làm khô dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp (6-clo-2-flo-1-benzothiophen-3-yl) axit boronic (2,81g).

Ví dụ điều chế 12

Dung dịch isopropyl magie clorua trong THF (2,0M; 27,2mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp 1-bromo-2-clo-5-flo-4-metylbenzen (8,10g) và THF (55mL) tại nhiệt độ -10°C dưới môi trường khí argon, sau đó khuấy tại nhiệt độ -10°C trong khoảng 45 phút. Hỗn hợp iot (18,4g) và THF (26mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ -75°C, sau đó khuấy tại nhiệt độ -75°C trong khoảng 3 giờ. Dung dịch Na₂S₂O₃ chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ -75°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 phút. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp 1-clo-4-flo-2-iodo-5-metylbenzen (9,71g).

Ví dụ điều chế 13

Metyl diflo (flosulfonyl)axetat (18,2mL) và đồng iot (2,74g) được bổ sung vào hỗn hợp 1-clo-4-flo-2-iodo-5-metylbenzen (9,71g) và DMF (120mL) tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy tại nhiệt độ 95°C trong khoảng 3,5 giờ dưới môi trường khí

argon. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy, và vật liệu không được hòa tan được phân tách bằng việc lọc sử dụng lọc Xelit. Nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 1-clo-4-flo-5-metyl-2-(triflometyl)benzen (5,64g).

Ví dụ điều chế 14

N-bromosuxinimit (5,19g) và AIBN (218 mg) được bổ sung vào hỗn hợp 1-clo-4-flo-5-metyl-2-(triflometyl)benzen (5,64g) và cacbon tetraclorea (85mL) tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy tại nhiệt độ 80°C trong khoảng 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, *N*-bromosuxinimit (5,19g) và AIBN (218 mg) hơn nữa được bổ sung vào đó, sau đó khuấy khoảng 1 ngày tại nhiệt độ 80°C . Natri bicacbonat chứa nước bão hòa và dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó tách chiết với cloform. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan), qua đó thu được hỗn hợp 1-(bromometyl)-5-clo-2-flo-4-(triflometyl)benzen (3,08g).

Ví dụ điều chế 15

Hỗn hợp 4-Metylmorpholine 4-oxit (2,47g) được bổ sung vào hỗn hợp 1-(bromometyl)-5-clo-2-flo-4-(triflometyl)benzen (3,08g) và axetonitril (31mL), sau đó khuấy trong khoảng 1 giờ trong bể nước và hơn nữa ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Ammoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp 5-clo-2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (1,32g).

Ví dụ điều chế 16

Hỗn hợp metyl 5-bromo-2-flobenzoat (5,00g), (2*S*)-morpholin-2-yl metanol (3,39g), DIPEA (4,16g), và DMSO (25mL) được khuấy tại nhiệt độ 80°C trong khoảng 36 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội về nhiệt độ phòng,

sau đó tách chiết với dung môi hỗn hợp EtOAc và Et₂O. Lớp hữu cơ được rửa với nước và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-bromo-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]benzoat (4,69g).

Ví dụ điều chế 17

Metansulfonyl clorua (2,35g) được bổ sung vào hỗn hợp methyl 5-bromo-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]benzoat (3,08g), DCM (46mL) và TEA (2,83g) tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với cloform. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phần còn lại, DMSO (15mL), và xyclobutylamin (6,63g) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 18 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với dung môi hỗn hợp EtOAc và Et₂O. Lớp hữu cơ được rửa với nước và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel cơ bản (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-bromo-2-{(2*R*)-2-[(xyclobutylamino)methyl]morpholin-4-yl}benzoat (1,96g).

Ví dụ điều chế 18

Hỗn hợp *tert*-butyl (4-[4-bromo-2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,4-diazepan-1-carboxylat) (3,00g), MeOH (10mL), và dung dịch hydroclorua trong dioxan (4M; 10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 giờ, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào phần còn lại, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-bromo-2-(1,4-diazepan-1-yl)benzoat (1,96g).

Ví dụ điều chế 19

DCE (19mL), axit axetic (364 mg), và natri triacetoxymorohydrua (1,93g) được trộn với methyl 5-bromo-2-(1,4-diazepan-1-yl)benzoat (950 mg) theo thứ tự, axetaldehyt (401 mg) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở

nhệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy mạnh trong khoảng 10 phút và chiết với cloform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel cơ bản (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp metyl 5-bromo-2-(4-etyl -1,4-diazepan-1-yl)benzoat (624 mg).

Ví dụ điều chế 21

Hỗn hợp (6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)axit boronic (598 mg), metyl 5-bromo-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (577 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (202 mg), DME (11,5mL), và dung dịch Na_2CO_3 chứa nước 2M (2,6mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong khoảng 5 giờ dưới môi trường khí argon. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng được chiết với dung môi hỗn hợp EtOAc và Et_2O . Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp metyl 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (750 mg).

Ví dụ điều chế 21-1

Hỗn hợp (6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl) axit boronic (2,40g), metyl 5-bromo-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (2,50g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (875 mg), DME (50mL), và dung dịch Na_2CO_3 chứa nước 2M(11,4mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian qua đêm dưới môi trường khí argon. Sau khi hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng được pha loãng với EtOAc, vật liệu không được hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp metyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (3,18g).

Ví dụ điều chế 22

Metansulfonyl clorua (0,28mL) được bổ sung vào hỗn hợp metyl 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (740 mg), DCM (14,8mL), và TEA (0,69mL) điều kiện làm lạnh bằng nước đá và khí argon, và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ phòng, sau đó khuấy trong khoảng 2 giờ. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó tách

chiết với cloform. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-[(metylsulfonyl)oxy]metyl]morpholin-4-yl]benzoat (791 mg).

Ví dụ điều chế 22-1

Metansulfonyl clorua (1,86g) được bổ sung vào hỗn hợp methyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)morpholin-4-yl]benzoat (3,18g), DCM (32mL), và TEA (2,24g) trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó khuấy tại cùng nhiệt độ trong khoảng 1,5 giờ. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, sau đó tách chiết với cloform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm, qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2S)-2-[(metylsulfonyl)oxy]metyl]morpholin-4-yl]benzoat (3,58g).

Ví dụ 1

Hỗn hợp (6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)axit boronic (1,02g), methyl 5-bromo-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoat (898 mg), Pd (PPh_3)₄ (271 mg), DME (29mL) và dung dịch Na_2CO_3 chứa nước 2M (4,7mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng 18 giờ dưới môi trường khí argon. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel cơ bản (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp methyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoat (970 mg).

Ví dụ 10

Hỗn hợp methyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoat (950 mg), dung dịch NaOH chứa nước 1M (9,5mL), và EtOH (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng được trung hòa với axit clohydric 1M, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel octadexyl (dung môi hòa tan: axit clohydric/dioxin 0,001M). Phần đã tách rửa

được cô đặc dưới áp suất giảm và được hòa trộn với EtOH. Axit clohydric 1M (1,8mL) được bổ sung vào đó, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được rửa với EtOH, qua đó thu được hỗn hợp monohydroclorua của axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2*R*)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoic (830 mg).

Ví dụ 25

Hỗn hợp metyl 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2*S*)-2-[(metylsulfonyl)oxy]metyl]morpholin-4-yl]benzoat (1,00g), DMSO (10mL), và xyclobutylamin (1,35g) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 12 giờ, và hơn nữa khuấy tại nhiệt độ 80°C trong khoảng 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel cơ bản (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp metyl 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2*R*)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoat (845 mg).

Ví dụ 30

Metansulfonyl clorua (178 mg) được bổ sung vào hỗn hợp metyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(3*S*)-3-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]benzoat (293 mg), DCM (5mL), và TEA (207 mg) tại nhiệt độ phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1,5 giờ. Natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với cloform. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phần còn lại và DMSO (4mL), và 1-amino-2-metyl-2-propanol (610 mg) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 18 giờ, và hơn nữa khuấy tại nhiệt độ 80°C trong khoảng 6 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng, sau đó tách chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước, và dung dịch nước muối theo thứ tự, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel cơ bản (dung môi hòa tan: hexan /EtOAc), qua đó thu được hỗn hợp metyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(3*R*)-3-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]metyl]piperidin-1-yl]benzoat (114

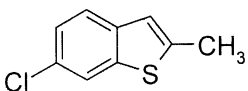
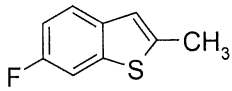
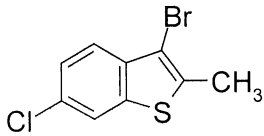
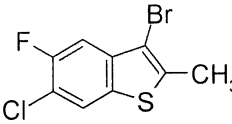
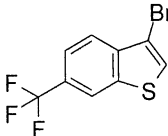
mg).

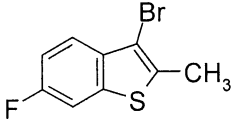
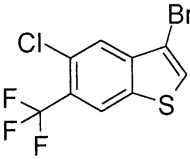
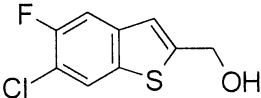
Ví dụ 31

Hỗn hợp methyl 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2*R*)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoat (2,05g), dung dịch NaOH chứa nước 1M (6,0mL), và MeOH (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 19 giờ dưới môi trường khí argon. Axit clohydric 1M (6,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi hòa tan: cloform/MeOH). Sản phẩm đã tinh chế được hòa trộn với dioxan/H₂O (40 mL/2mL), và dung dịch axit hydrobromic chứa nước 47% (0,70mL) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy tại nhiệt độ 60°C trong khoảng 13 giờ. Sản phẩm thu được được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc, qua đó thu được hỗn hợp monohydroclorua của axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2*R*)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl]benzoic (1,65g).

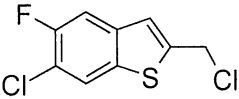
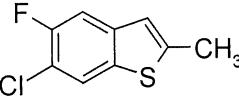
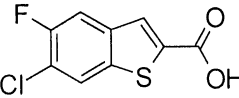
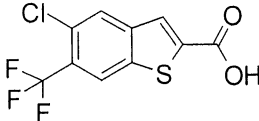
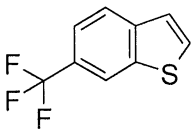
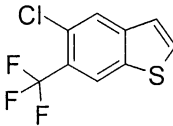
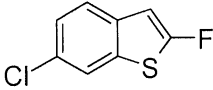
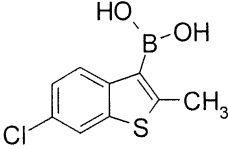
Theo cách giống nhau như các phương pháp được mô tả trong các ví dụ điều chế hoặc các ví dụ ở trên, các hợp chất trong các ví dụ điều chế và các ví dụ thể hiện trong các bảng sau đây được điều chế.

Bảng 7

Số thứ tự	Công thức cấu trúc hóa học
Pr1	
Pr1-1	
Pr2	
Pr2-1	
Pr3	

Pr3-1	
Pr3-2	
Pr4	

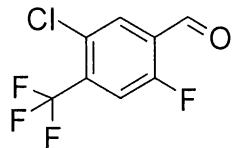
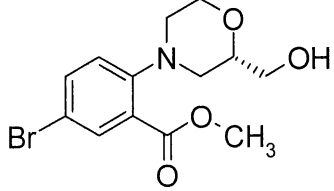
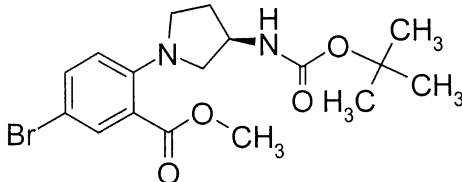
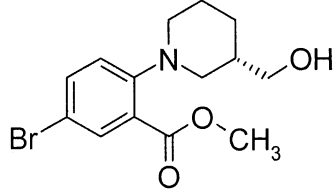
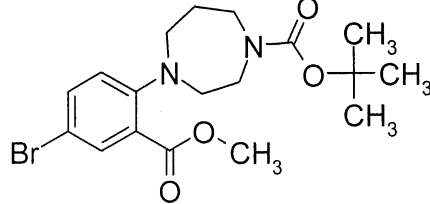
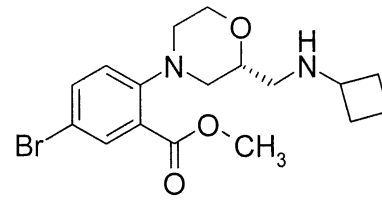
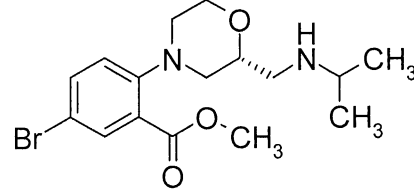
Bảng 8

Số thứ tự	Công thức cấu trúc hóa học
Pr5	
Pr6	
Pr7	
Pr7-1	
Pr8	
Pr8-1	
Pr9	
Pr10	

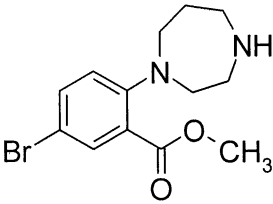
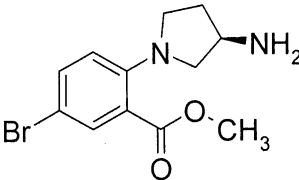
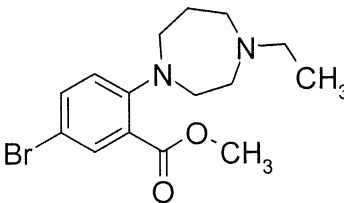
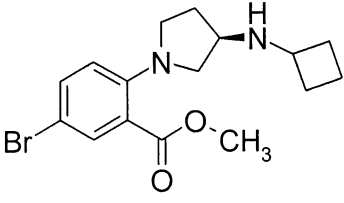
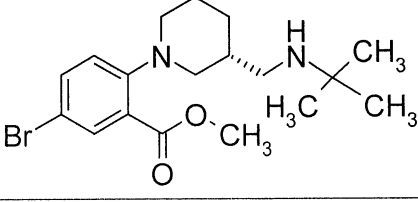
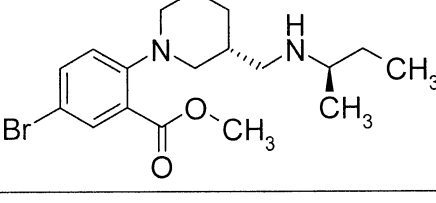
Bảng 9

Số thứ tự	Công thức cấu trúc hóa học
Pr10-1	
Pr10-2	
Pr10-3	
Pr10-4	
Pr11	
Pr12	
Pr13	
Pr14	

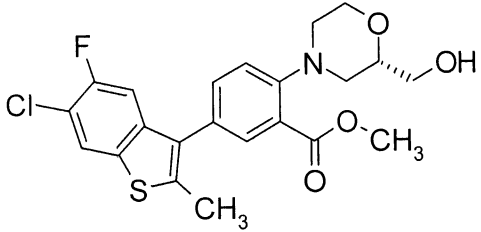
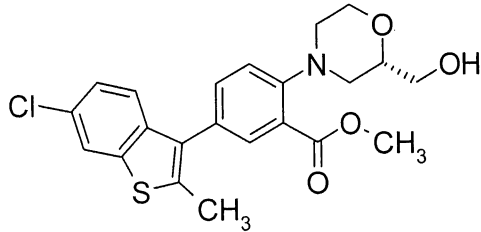
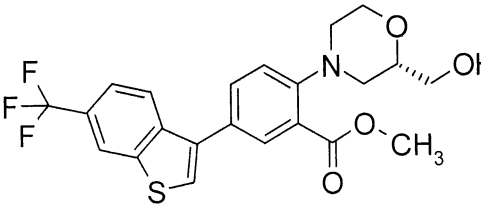
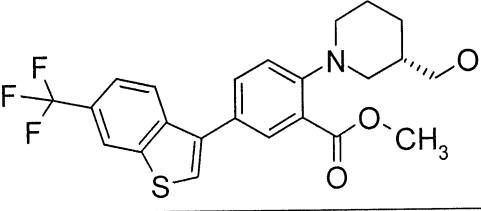
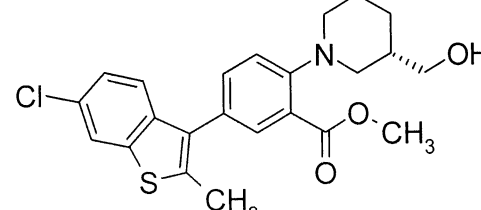
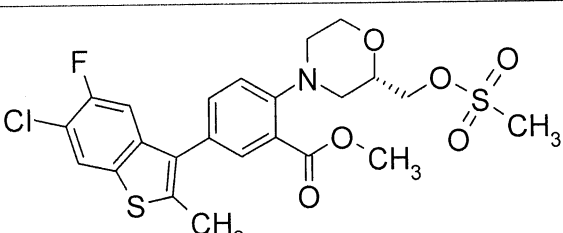
Bảng 10

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Pr15		
Pr16	Chiral	
Pr16-1	Chiral	
Pr16-2	Chiral	
Pr16-3		
Pr17	Chiral	
Pr17-1	Chiral	

Bảng 11

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Pr18		
Pr18-1	Chiral	
Pr19		
Pr19-1	Chiral	
Pr20	Chiral	
Pr20-1	Chiral	

Bảng 12

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Pr21	Chiral	
Pr21-1	Chiral	
Pr21-2	Chiral	
Pr21-3	Chiral	
Pr21-4	Chiral	
Pr22	Chiral	

Bảng 13

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Pr22-1	Chiral	
Pr22-2	Chiral	
Pr22-3	Chiral	
Pr22-4	Chiral	

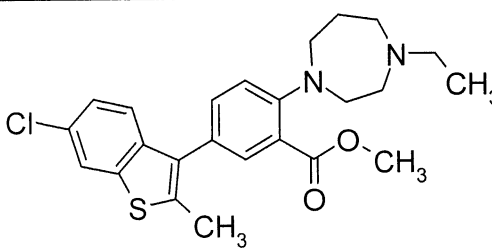
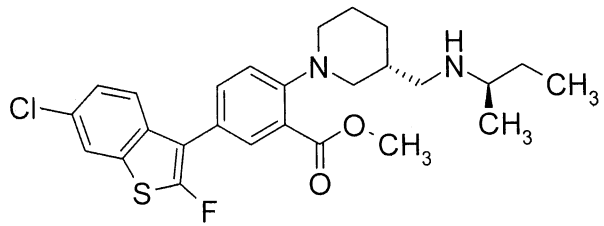
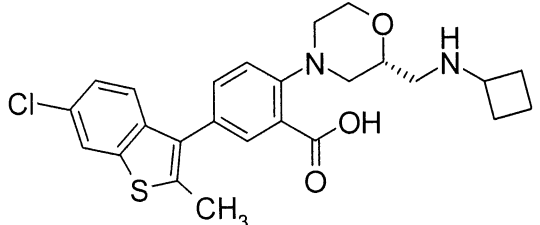
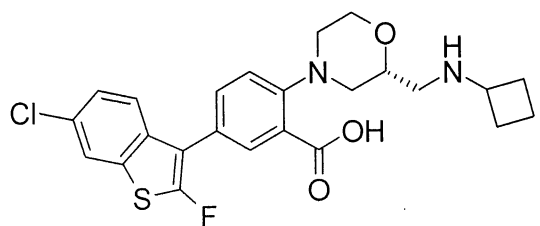
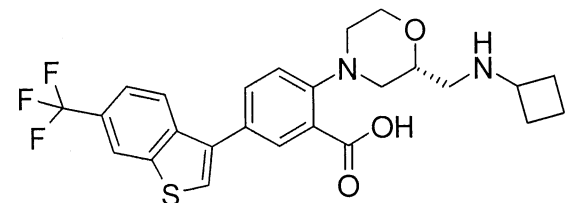
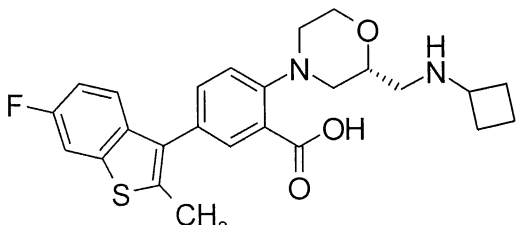
Bảng 14

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex1	Chiral	

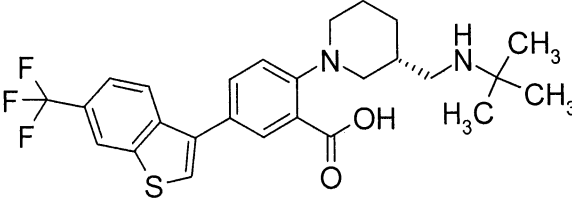
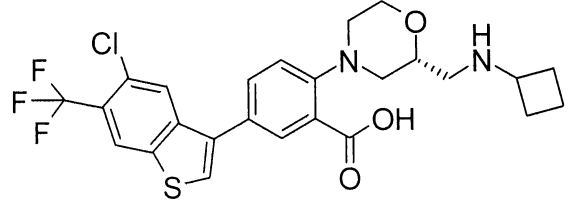
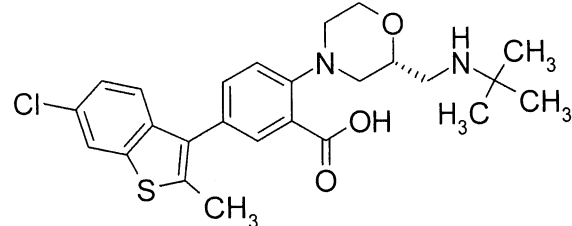
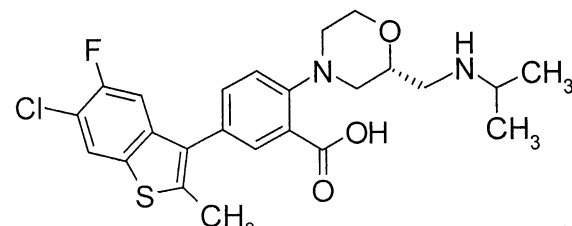
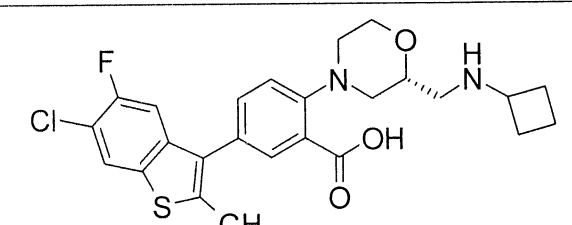
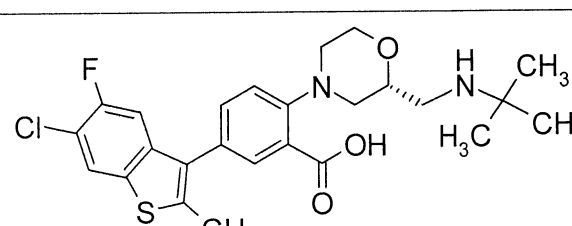
Bảng 15

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex2	Chiral	
Ex3	Chiral	
Ex4	Chiral	
Ex5	Chiral	
Ex6	Chiral	
Ex7	Chiral	

Bảng 16

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex8		
Ex9	Chiral	
Ex10	HCl Chiral	
Ex11	HCl Chiral	
Ex12	HCl Chiral	
Ex13	HCl Chiral	

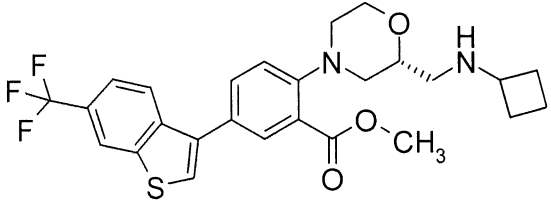
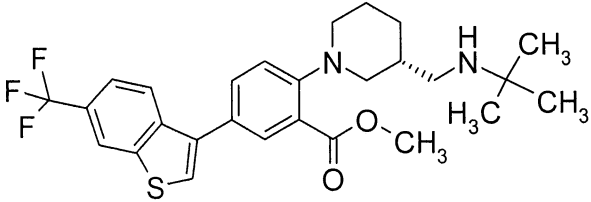
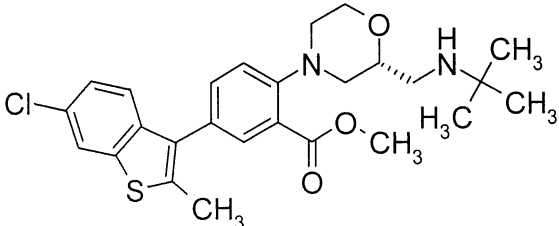
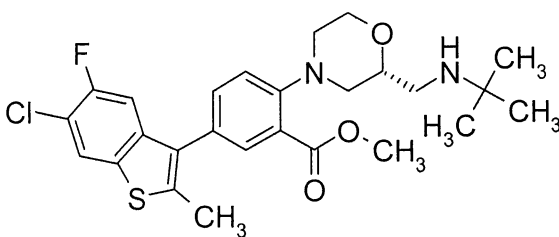
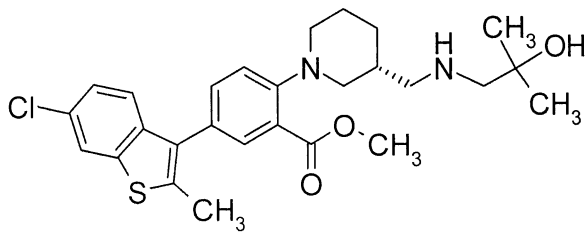
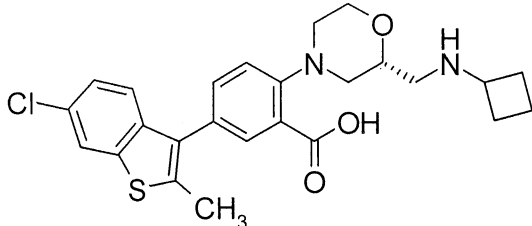
Bảng 17

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex14	HCl Chiral	
Ex15	HCl Chiral	
Ex16	HCl Chiral	
Ex17	HCl Chiral	
Ex18	HCl Chiral	
Ex19	HCl Chiral	

Bảng 18

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex20	HCl Chiral	
Ex21	HCl Chiral	
Ex22	HCl Chiral	
Ex23	HCl	
Ex24	HCl Chiral	
Ex25	Chiral	

Bảng 19

Số thứ tự	Inf	Công thức cấu trúc hóa học
Ex26	Chiral	
Ex27	Chiral	
Ex28	Chiral	
Ex29	Chiral	
Ex30	Chiral	
Ex31	HBr Chiral	

Bảng 20

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Pr1	Pr1	NMR (CDCl ₃):2,57 (3H,d,J=1,2Hz),6,91-6,94 (1H,m),7,25 (1H,dd,J=2,0,8,5Hz),7,54 (1H,d,J=8,5Hz),7,71 (1H,d,J=2,0Hz)
Pr1-1	Pr1	NMR (CDCl ₃):2,55 (3H,s),6,91 (1H,s),7,03 (1H,dt,J=2,4,8,8Hz),7,41 (1H,dd,J=2,2,8,8Hz),7,55 (1H,dd,J=5,1,8,7Hz)
Pr2	Pr2	NMR (CDCl ₃):2,53 (3H,s),7,32-7,37 (1H,m),7,56-7,62 (1H,m),7,67-7,71 (1H,m)
Pr2-1	Pr2	NMR (CDCl ₃):2,55 (3H,s),7,46 (1H,d,J=9,3Hz),7,75 (1H,d,J=6,4Hz)
Pr3	Pr3	EI:280,282
Pr3-1	Pr3	NMR (CDCl ₃):2,53 (3H,s),7,15 (1H,dt,J=2,4,8,8Hz),7,42 (1H,dd,J=2,4,8,6Hz),7,64 (1H,dd,J=5,0,8,8Hz)
Pr3-2	Pr3	EI:314,316
Pr4	Pr4	NMR (CDCl ₃):1,92 (1H,t,J=6,1Hz),4,92 (2H,dd,J=0,8,6,1Hz),7,13-7,17 (1H,m),7,46 (1H,d,J=9,4Hz),7,82 (1H,d,J=6,6Hz)
Pr5	Pr5	NMR (CDCl ₃):4,82 (2H,d,J=0,8Hz),7,22-7,24 (1H,m),7,47 (1H,d,J=9,3Hz),7,81 (1H,d,J=6,6Hz)
Pr6	Pr6	NMR (CDCl ₃):2,57 (3H,d,J=1,2Hz),6,90 (1H,brs),7,37 (1H,d,J=9,6Hz),7,72 (1H,d,J=6,6Hz)
Pr7	Pr7	ESI-: 229
Pr7-1	Pr7	APCI/ESI-: 279
Pr8	Pr8	EI:202
Pr8-1	Pr8	EI:236
Pr9	Pr9	NMR (CDCl ₃):6,67 (1H,d,J=2,3Hz),7,31 (1H,dd,J=1,9,8,6Hz),7,52 (1H,d,J=8,6Hz),7,61-7,65 (1H,m)
Pr10	Pr10	NMR (DMSO-d ₆ +D ₂ O):2,66 (3H,s),7,34 (1H,dd,J=2,0,8,7Hz),7,91-7,97 (2H,m)
Pr10-1	Pr10	NMR (DMSO-d ₆ +D ₂ O):7,71 (1H,d,J=8,5Hz),8,42 (1H,s),8,46 (1H,s),8,55 (1H,d,J=8,5Hz)
Pr10-2	Pr10	ESI-: 209
Pr10-3	Pr10	APCI/ESI-: 279
Pr10-4	Pr10	ESI-: 243

Bảng 21

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Pr11	Pr11	NMR (DMSO-d ₆ +D ₂ O):7,37-7,49 (1H,m),7,93-8,07 (2H,m)
Pr12	Pr12	EI:270
Pr13	Pr13	EI:212
Pr14	Pr14	EI:290, 292
Pr15	Pr15	EI:226
Pr16	Pr16	APCI/ESI+: 330, 332
Pr16-1	Pr16	ESI+: 399, 401
Pr16-2	Pr16	ESI+: 328, 330
Pr16-3	Pr16	NMR (CDCl ₃):1,35-1,50 (9H,m),1,84-2,00 (2H,m),3,20-3,36 (4H,m),3,41-3,63 (4H,m),3,88 (3H,s),6,89 (1H,d,J=8,9Hz),7,36-7,43 (1H,m),7,68 (1H,d,J=2,6Hz)
Pr17	Pr17	APCI/ESI+: 383,385
Pr17-1	Pr17	APCI/ESI+: 371,373
Pr18	Pr18	APCI/ESI+: 313,315
Pr18-1	Pr18	NMR (CDCl ₃):1,72-1,83 (1H,m),2,11-2,21 (1H,m),2,91 (1H,dd,J=5,2,9,9Hz),3,24-3,32 (1H,m),3,34-3,43 (2H,m),3,60-3,68 (1H,m),3,88 (3H,s),6,65 (1H,d,J=9,0Hz),7,37 (1H,dd,J=2,6,9,0Hz),7,69 (1H,d,J=2,6Hz)
Pr19	Pr19	APCI/ESI+: 341,343
Pr19-1	Pr19	ESI+: 353, 355
Pr20	Ex25	APCI/ESI+: 383, 385
Pr20-1	Ex25	APCI/ESI+: 383, 385
Pr21	Pr21	APCI/ESI+: 450
Pr21-1	Pr21-1	APCI/ESI+: 432
Pr21-2	Pr21	APCI/ESI+: 452
Pr21-3	Pr21	APCI/ESI+: 450
Pr21-4	Pr21	APCI/ESI+: 430
Pr22	Pr22	APCI/ESI+: 528
Pr22-1	Pr22-1	APCI/ESI+: 510
Pr22-2	Pr22	ESI+: 406, 408
Pr22-3	Pr22	APCI/ESI+: 530
Pr22-4	Pr22	APCI/ESI+: 528

Bảng 22

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Ex1	Ex1	APCI+:485 NMR (DMSO-d ₆):1,50-1,69 (4H,m),2,06-2,13 (2H,m),2,40-2,48 (4H,m),2,55-2,65 (2H,m),2,85-2,93 (1H,m),3,11-3,18 (2H,m),3,25-3,32 (1H,m),3,55-3,68 (2H,m),3,82 (3H,s),3,88-3,93 (1H,m),7,23 (1H,d,J=8,5Hz),7,36-7,38 (2H,m),7,50 (1H,dd,J=2,3,8,5Hz),7,59 (1H,d,J=2,3Hz),8,10 (1H,s) NMR (CDCl ₃):1,59-1,79 (4H,m),2,17-2,30 (2H,m),2,46 (3H,s),2,60 (1H,dd,J=4,0,12,2Hz),2,67-2,81 (2H,m),3,00 (1H,dt,J=3,1,11,4Hz),3,17-3,32 (3H,m),3,80-3,94 (5H,m),3,97-4,04 (1H,m),7,14 (1H,d,J=8,4Hz),7,24 (1H,dd,J=1,9,8,6Hz),7,35 (1H,d,J=8,6Hz),7,41 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,73 (1H,d,J=2,2Hz),7,75 (1H,d,J=1,9Hz)
Ex2	Ex1	APCI+:469 NMR (DMSO-d ₆):1,46-1,68 (4H,m),2,04-2,15 (2H,m),2,41-2,52 (4H,m),2,56-2,66 (2H,m),2,86-2,94 (1H,m),3,11-3,18 (2H,m),3,27-3,33 (1H,m),3,56-3,69 (2H,m),3,82 (3H,s),3,88-3,94 (1H,m),7,18-7,24 (2H,m),7,38 (1H,dd,J=5,2,8,8Hz),7,50 (1H,dd,J=2,1,8,4Hz),7,59 (1H,d,J=2,1Hz),7,87 (1H,dd,J=2,4,9,2Hz)
Ex3	Ex1	APCI/ESI+:539 NMR (CDCl ₃):1,59-1,79 (4H,m),2,16-2,29 (2H,m),2,56-2,82 (3H,m),3,00 (1H,dt,J=3,1,11,3Hz),3,16-3,32 (3H,m),3,77-3,95 (5H,m),3,96-4,05 (1H,m),7,16 (1H,d,J=8,4Hz),7,58 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz),7,60 (1H,s),7,90 (1H,d,J=2,2Hz),7,93 (1H,s),8,24 (1H,s)
Ex4	Ex1	APCI+:491
Ex5	Ex1	APCI/ESI+: 489
Ex6	Ex1	APCI/ESI+: 455
Ex7	Ex1	APCI/ESI+: 489 NMR (CDCl ₃):1,57-1,79 (4H,m),2,13-2,29 (2H,m),2,53-2,80 (3H,m),2,99 (1H,dt,J=3,1,11,4Hz),3,17-3,31 (3H,m),3,79-3,94 (5H,m),3,97-4,04 (1H,m),7,14 (1H,d,J=8,6Hz),7,34 (1H,dd,J=2,0,8,6Hz),7,54-7,59 (2H,m),7,70 (1H,d,J=2,0Hz),7,90 (1H,d,J=2,2Hz)
Ex8	Ex1	APCI/ESI+: 443

Bảng 23

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Ex9	Ex1	APCI/ESI+: 489
Ex10	Ex10	ESI+: 471 NMR (DMSO-d ₆): 1,68-1,88 (2H,m), 2,11-2,35 (4H,m), 2,47 (3H,s), 2,85-3,15 (4H,m), 3,16-3,33 (2H,m), 3,64-3,84 (2H,m), 3,98-4,14 (2H,m), 7,35-7,43 (2H,m), 7,55 (1H,d,J=8,4Hz), 7,65 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz), 7,83 (1H,d,J=2,2Hz), 8,11-8,16 (1H,m), 9,10 (1H,brs), 9,33 (1H,brs)
Ex11	Ex10	APCI/ESI+: 475 NMR (DMSO-d ₆): 1,68-1,88 (2H,m), 2,10-2,30 (4H,m), 2,80-3,14 (4H,m), 3,17-3,25 (1H,m), 3,25-3,40 (1H,m), 3,64-3,81 (2H,m), 3,94-4,12 (2H,m), 7,48-7,55 (2H,m), 7,63 (1H,d,J=8,7Hz), 7,77 (1H,dd,J=2,1,8,3Hz), 7,96 (1H,d,J=2,1Hz), 8,22 (1H,d,J=2,1Hz), 9,03 (1H,brs), 9,20 (1H,brs)
Ex12	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR (DMSO-d ₆): 1,67-1,88 (2H,m), 2,07-2,31 (4H,m), 2,86-3,14 (4H,m), 3,20 (1H,d,J=11,7Hz), 3,25-3,32 (1H,m), 3,64-3,82 (2H,m), 3,96-4,13 (2H,m), 7,56 (1H,d,J=8,3Hz), 7,78 (1H,d,J=8,8Hz), 7,83-7,89 (1H,m), 8,00-8,08 (2H,m), 8,19 (1H,s), 8,63 (1H,s), 9,11 (1H,brs), 9,40 (1H,brs)
Ex13	Ex10	ESI+: 455 NMR (DMSO-d ₆): 1,69-1,86 (2H,m), 2,12-2,35 (4H,m), 2,46 (3H,s), 2,86-3,14 (4H,m), 3,17-3,24 (1H,m), 3,26-3,33 (1H,m), 3,65-3,80 (2H,m), 4,01-4,11 (2H,m), 7,23 (1H,dt,J=2,5,9,0Hz), 7,39 (1H,dd,J=5,2,8,8Hz), 7,56 (1H,d,J=8,4Hz), 7,65 (1H,dd,J=2,1,8,4Hz), 7,83 (1H,d,J=2,1Hz), 7,89 (1H,dd,J=2,4,9,1Hz), 9,20 (1H,brs), 9,52 (1H,brs)
Ex14	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR (DMSO-d ₆): 1,21-1,41 (10H,m), 1,63-1,76 (1H,m), 1,90-2,03 (2H,m), 2,11-2,22 (1H,m), 2,82-2,99 (3H,m), 3,01-3,10 (1H,m), 3,13-3,21 (1H,m), 3,35-3,42 (1H,m), 7,77-7,84 (2H,m), 7,95 (1H,dd,J=2,2,8,2Hz), 8,02 (1H,d,J=8,6Hz), 8,21 (1H,d,J=2,0Hz), 8,24 (1H,s), 8,47 (1H,brs), 8,58-8,74 (2H,m)

Bảng 24

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Ex15	Ex10	APCI/ESI+: 525 NMR (DMSO-d ₆): 1,68-1,87 (2H,m), 2,11-2,30 (4H,m), 2,84-3,15 (4H,m), 3,16-3,34 (2H,m), 3,66-3,83 (2H,m), 3,97-4,13 (2H,m), 7,54 (1H,d,J=8,5Hz), 7,86 (1H,dd,J=2,3,8,5Hz), 7,99 (1H,s), 8,02 (1H,d,J=2,3Hz), 8,28 (1H,s), 8,80 (1H,s), 9,07 (1H,brs), 9,28 (1H,brs)
Ex16	Ex10	APCI/ESI+: 473 NMR (DMSO-d ₆): 1,31 (9H,s), 2,47 (3H,s), 2,87-3,04 (2H,m), 3,07-3,37 (4H,m), 3,72-3,82 (1H,m), 3,98-4,13 (2H,m), 7,34-7,42 (2H,m), 7,54 (1H,d,J=8,3Hz), 7,65 (1H,dd,J=2,2,8,3Hz), 7,83 (1H,d,J=2,2Hz), 8,11-8,14 (1H,m), 8,54 (1H,brs), 8,80 (1H,brs)
Ex17	Ex10	ESI+: 477
Ex18	Ex10	APCI/ESI+: 489 NMR (DMSO-d ₆): 1,68-1,87 (2H,m), 2,11-2,35 (4H,m), 2,48 (3H,s), 2,84-3,15 (4H,m), 3,16-3,24 (1H,m), 3,25-3,34 (1H,m), 3,65-3,81 (2H,m), 3,99-4,11 (2H,m), 7,27 (1H,d,J=10,2Hz), 7,53 (1H,d,J=8,3Hz), 7,64 (1H,dd,J=1,8,8,3Hz), 7,81 (1H,d,J=1,8Hz), 8,30 (1H,d,J=6,9Hz), 9,14 (1H,brs), 9,42 (1H,brs)
Ex19	Ex10	APCI/ESI+: 491 NMR (DMSO-d ₆): 1,31 (9H,s), 2,48 (3H,s), 2,88-3,04 (2H,m), 3,06-3,27 (4H,m), 3,71-3,82 (1H,m), 3,99-4,14 (2H,m), 7,28 (1H,d,J=10,2Hz), 7,53 (1H,d,J=8,3Hz), 7,66 (1H,dd,J=2,2,8,3Hz), 7,82 (1H,d,J=2,2Hz), 8,31 (1H,d,J=7,0Hz), 8,48-8,65 (1H,m), 8,89-9,03 (1H,m)
Ex20	Ex10	ESI+: 475
Ex21	Ex10	ESI+: 441
Ex22	Ex10	ESI+: 487
Ex23	Ex10	APCI/ESI+: 429
Ex24	Ex10	APCI/ESI+: 475

Bảng 25

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Ex25	Ex25	APCI/ESI+: 503 NMR (CDCl ₃): 1,61-1,79 (4H,m), 2,17-2,28 (2H,m), 2,46 (3H,s), 2,60 (1H,dd,J=4,1,12,2Hz), 2,68-2,81 (2H,m), 3,00 (1H,dt,J=3,1,11,5Hz), 3,18-3,31 (3H,m), 3,80-3,93 (5H,m), 3,97-4,04 (1H,m), 7,14 (1H,d,J=8,4Hz), 7,17 (1H,d,J=9,9Hz), 7,38 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz), 7,71 (1H,d,J=2,2Hz), 7,77 (1H,d,J=6,6Hz)
Ex26	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR (CDCl ₃): 1,59-1,81 (4H,m), 2,17-2,31 (2H,m), 2,61 (1H,dd,J=4,0,12,3Hz), 2,68-2,81 (2H,m), 3,00 (1H,dt,J=3,0,11,4Hz), 3,17-3,33 (3H,m), 3,80-3,95 (5H,m), 3,98-4,04 (1H,m), 7,15 (1H,d,J=8,5Hz), 7,55 (1H,s), 7,59-7,64 (2H,m), 7,91-8,00 (2H,m), 8,20 (1H,brs)
Ex27	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR (CDCl ₃): 0,95-1,20 (10H,m), 1,68-1,95 (4H,m), 2,39-2,63 (3H,m), 2,76-2,87 (1H,m), 3,30-3,39 (1H,m), 3,43-3,55 (1H,m), 3,92 (3H,s), 7,14 (1H,d,J=8,4Hz), 7,53 (1H,s), 7,56 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz), 7,61 (1H,d,J=1,4,8,6), 7,86 (1H,d,J=2,2Hz), 7,96 (1H,d,J=8,6Hz), 8,17-8,20 (1H,m)
Ex28	Ex25	APCI/ESI+: 487 NMR (CDCl ₃): 1,11 (9H,s), 2,45 (3H,s), 2,61 (1H,dd,J=4,3,11,5Hz), 2,71-2,84 (2H,m), 3,02 (1H,dt,J=3,1,11,5Hz), 3,17-3,25 (1H,m), 3,27-3,35 (1H,m), 3,78-3,93 (5H,m), 3,97-4,04 (1H,m), 7,14 (1H,d,J=8,3Hz), 7,24 (1H,dd,J=1,8,8,6Hz), 7,35 (1H,d,J=8,6Hz), 7,40 (1H,dd,J=2,1,8,3Hz), 7,71 (1H,d,J=2,1Hz), 7,75 (1H,d,J=1,8Hz)
Ex29	Ex25	APCI/ESI+: 505 NMR (CDCl ₃): 1,12 (9H,s), 2,46 (3H,s), 2,61 (1H,dd,J=4,4,11,5Hz), 2,72-2,83 (2H,m), 3,02 (1H,dt,J=3,1,11,4Hz), 3,17-3,25 (1H,m), 3,28-3,34 (1H,m), 3,78-3,94 (5H,m), 3,97-4,04 (1H,m), 7,14 (1H,d,J=8,4Hz), 7,18 (1H,d,J=10,0Hz), 7,39 (1H,dd,J=2,3,8,4Hz), 7,69 (1H,d,J=2,3Hz), 7,77 (1H,d,J=6,6Hz)
Ex30	Ex30	APCI/ESI+: 501

Bảng 26

Số thứ tự	Ví dụ	Dữ liệu hóa lý
Ex31	Ex31	ESI+: 471 NMR (DMSO-d ₆): 1,72-1,88 (2H,m), 2,07-2,26 (4H,m), 2,47 (3H,s), 2,83-3,16 (4H,m), 3,18-3,32 (2H,m), 3,68-3,82 (2H,m), 3,91-4,01 (1H,m), 4,04-4,14 (1H,m), 7,34-7,42 (2H,m), 7,54 (1H,d,J=8,4Hz), 7,65 (1H,dd,J=2,2,8,4Hz), 7,83 (1H,d,J=2,0Hz), 8,14 (1H,dd,J=0,6,1,8Hz), 8,72-8,94 (2H,m) 2 Θ (°)=8,3,16,3,16,9,17,2,24,0

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

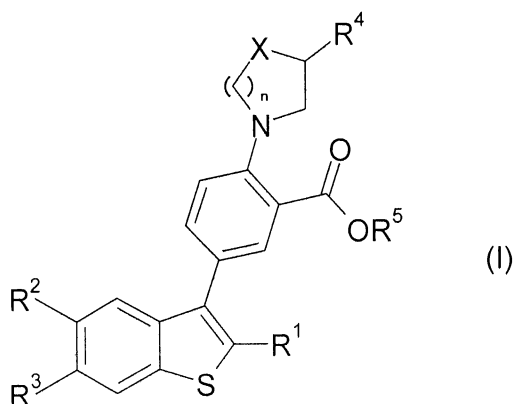
Hợp chất trong sáng chế có tác động hoạt hóa kênh IK1, và có thể được dùng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau nội tạng, đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

Ngoài ra, theo kết quả đã thu được theo sáng chế, chất hoạt hóa kênh IK1 cũng có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng và/hoặc điều trị đau do viêm, đau do viêm xương khớp, đau thần kinh, hoặc rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) như sau hoặc muối của chúng,

Công thức 1



(trong đó,

X là -O-, -CH₂-, -NH-, hoặc -N (C₁₋₆ alkyl)-,

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3,

R¹ là -H, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl,

mỗi R² và R³ là giống nhau hoặc khác nhau, và là -H, halogen, C₁₋₆ alkyl, hoặc halo-C₁₋₆ alkyl,

R⁴ là -H hoặc -Lk-NH-R⁰,

Lk là C₁₋₆ alkylen hoặc liên kết,

R⁰ là C₁₋₆ alkyl, - C₁₋₆ alkylen-OH, hoặc xycloalkyl,

miễn là trong trường hợp mà R⁴ là -H, X là -N (C₁₋₆ alkyl)-, và

R⁵ là -H hoặc C₁₋₆ alkyl.).

2. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó R⁴ là -Lk-NH-R⁰.

3. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 2, trong đó X là -O- hoặc -CH₂-.

4. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 3, trong đó n bằng 2.

5. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 4, trong đó Lk là -CH₂-.

6. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 5, trong đó R⁵ là -H.

7. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 6, trong đó R^0 là C_4 alkyl, $-C_4$ alkylen-OH, hoặc C_{3-8} xycloalkyl.

8. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, R^2 là -H, R^3 là halogen, R^4 là $-Lk-NH-R^0$, Lk là $-CH_2-$, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, R^5 là -H, X là -O-, và n bằng 2.

9. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, R^2 là halogen, R^3 là halogen, R^4 là $-Lk-NH-R^0$, Lk là $-CH_2-$, R^0 là C_{3-8} xycloalkyl, R^5 là -H, X là -O-, và n bằng 2.

10. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 7, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2[(xyclobutylamino)metyl] morpholin-4-yl] benzoic,

axit 5-(6-clo-2-flo-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2[(xyclobutylamino)metyl] morpholin-4-yl] benzoic,

axit 2-[(3R)-3-[(tert-butylamino)metyl]piperidin-1-yl]-5-[6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl] benzoic,

axit 5-[5-clo-6-(triflometyl)-1-benzothiophen-3-yl]-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic, và

axit 5-(6-clo-5-(flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl]morpholin-4-yl] benzoic.

11. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, trong đó hợp chất này là axit 5-(6-clo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl] morpholin-4-yl] benzoic hoặc muối của chúng.

12. Hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 10, trong đó hợp chất này là axit 5-(6-clo-5-flo-2-metyl-1-benzothiophen-3-yl)-2-[(2R)-2-[(xyclobutylamino)metyl] morpholin-4-yl] benzoic hoặc muối của chúng.

13. Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của chúng theo điểm 1 và tá dược dược dụng.