



(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)



1-0028574

(51)⁷ C07D 207/48; A61K 31/40; C07D
207/335; C07D 207/36; A61K 31/095;
C07D 207/30

(13) B

-
- (21) 1-2017-03829 (22) 27/04/2016
(86) PCT/KR2016/004411 27/04/2016 (87) WO 2016/175555 03/11/2016
(30) 10-2015-0058712 27/04/2015 KR; 10-2016-0013588 03/02/2016 KR
(45) 25/06/2021 399 (43) 25/01/2018 358A
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13211, Republic of
Korea
(72) LEE, Chun Ho (KR); LEE, Seung Chul (KR); LEE, Yeon Im (KR); EOM, Deok Ki
(KR); HAN, Mi Ryeong (KR); KOH, Eun Ji (KR).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT 4-METOXY PYROL HOẶC MUỐI CỦA NÓ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT HOẶC MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-metoxypyrol hoặc muối dược dụng của hợp chất này, phương pháp điều chế và dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối này. Hợp chất 4-metoxypyrol hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày và hiệu quả tăng cường yếu tố bảo vệ tốt, mà còn có hoạt tính diệt *H. pylori* tốt. Do đó, hợp chất 4-metoxypyrol hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra. Ngoài ra, hợp chất 4-metoxypyrol hoặc muối dược dụng của nó, có hoạt tính ức chế thụ thể bắt cặp với protein G (GPCR) và do đó có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-hydroxytryptamin (5-HT) hoặc thụ thể muscarin axetylcholin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-metoxy pyrol hoặc muối được dụng của nó và được phẩm chứa hợp chất hoặc muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược phát sinh khi mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công (ví dụ, axit dạ dày, pepsin của vi khuẩn *Helicobacter*, căng thẳng, rượu và thuốc lá, v.v.) và các yếu tố bảo vệ (ví dụ, niêm mạc dạ dày, bicarbonat, prostaglandin, mức độ cung cấp máu, v.v.). Do đó, chất điều trị bệnh dùng để điều trị các tổn thương dạ dày - ruột như bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược được chia thành thuốc ức chế yếu tố tấn công và thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ. Thuốc kháng axit, thuốc chống tiết cholin, thuốc đối kháng thụ thể H_2 , thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc đối kháng bơm axit (APA), còn được gọi là thuốc ức chế bơm proton thuận nghịch, và các thuốc tương tự đã được biết là thuốc ức chế yếu tố tấn công. Ví dụ, WO2006/025716 bộc lộ dẫn xuất pyrolo[2,3-c]pyridin, và WO2007/072146 bộc lộ dẫn xuất benzimidazol để dùng làm thuốc có hoạt tính đối kháng bơm axit dạ dày. Ngoài ra, WO2006/036024 bộc lộ dẫn xuất pyrol có hoạt tính ức chế bơm proton thuận nghịch.

Mặt khác, đã biết rằng các bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược gây ra các vết loét ngay cả khi quá trình tiết axit dạ dày không tăng. Vì vậy, cho dù các yếu tố tấn công tăng, nhưng sự giảm yếu tố bảo vệ do sự thay đổi bệnh lý của niêm mạc dạ dày vẫn được cho là đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra các vết loét dạ dày. Do đó, ngoài thuốc ức chế các yếu tố tấn công, có thể sử dụng thuốc tăng cường các yếu tố bảo vệ để điều trị bệnh loét đường dạ dày - ruột và viêm dạ dày. Thuốc bảo vệ niêm mạc mà bám vào vị trí loét để tạo thành màng hóa lý và thuốc mà thúc đẩy quá trình tổng hợp và tiết dịch nhầy đã được biết là các thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ.

Mặt khác, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), là một loại vi khuẩn trong dạ dày, được biết là nguyên nhân gây ra bệnh viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày, loét tá tràng và các bệnh tương tự, và rất nhiều bệnh nhân có tổn thương dạ dày - ruột bị nhiễm *H. pylori*. Vì vậy, những bệnh nhân này cần dùng các loại thuốc kháng sinh như clarithromycin, amoxicillin, metronidazol,

tetracyclin, kết hợp với các chất chống loét như chất ức chế bơm proton, hoặc chất đối kháng bơm axit. Hậu quả là đã gây ra rất nhiều tác dụng phụ.

Vì vậy, cần phải phát triển thuốc chống loét có khả năng ức chế sự tiết axit dạ dày (ví dụ, hoạt tính ức chế bơm proton) và tăng cường các yếu tố bảo vệ (ví dụ, tăng tiết dịch nhầy) và đồng thời có hoạt tính diệt *H. pylori*.

Ngoài ra, các nghiên cứu về thụ thể liên hợp protein G (GPCR) mà gây ra một số bệnh cũng đã được thực hiện.

Cụ thể là, 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) là một yếu tố hiệu quả trong đường dạ dày - ruột, là chất điều hòa tiêu cầu và chất dẫn truyền thần kinh của hệ thần kinh trung ương, có nguồn gốc từ tryptophan, và tác động đến hầu hết các chức năng sinh lý và hành vi như cảm xúc, thèm ăn, nhận thức, nôn, chức năng của hệ nội tiết, chức năng của hệ tiêu hóa, chức năng vận động, dinh dưỡng thần kinh, cảm thụ, chức năng cảm giác, sinh dục, giấc ngủ và chức năng của hệ tim mạch.

Theo cách này, 5-HT liên quan đến các chức năng khác nhau, và lý do được biết đến là do các thân tế bào 5-HT kết cụm trong các nhân vách cuống não, là một cấu trúc giải phẫu của hệ tiết serotonin có sợi trục lớn gây ảnh hưởng lên toàn bộ khu vực trục trụ hệ thần kinh trung ương, do sự đa dạng phân tử của các phân typ khác nhau của thụ thể 5-HT có trong màng tế bào và sự phân bố tế bào học đặc trưng (Mohammad-Zadeh, L. F.; Moses, L.; Gwaltney-Brant, S. Serotonin: a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (2008) 31, 187-199, Glennon, R. A.; Dukat, M.; Westkaemper, R. B. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress*).

Các thụ thể 5-HT này được phân loại thành 7 họ (từ 5-HT1 đến 5-HT7) bao gồm 14 phân typ của thụ thể, phụ thuộc vào các tiêu chuẩn về cấu trúc, chức năng và dược lý, trong số đó, ngoại trừ thụ thể 5-HT3 là đường dẫn đóng/mở của phổi tử, tất cả các thụ thể còn lại đều tương ứng với GPCR. Cụ thể là, các thụ thể 5-HT2 được phân loại thành các thụ thể 5-HT2A, 5-HT2B và 5-HT2C, và tất cả các thụ thể này đều làm tăng quá trình sản xuất inositol 1,4,5-triphosphat (IP3) bằng cách hoạt hóa phospholipaza C (PLC). Theo đó, gần đây, hầu hết các thuốc được sử dụng để điều trị các rối loạn tâm thần (ví dụ, trầm cảm, hưng - trầm cảm, tâm thần phân liệt, tự kỷ, loạn thần kinh ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu, v.v.) đều được biết là hoạt động thông qua cơ chế tiết serotonin. Ngoài ra, đã biết rằng các bệnh như đau nửa đầu, cao huyết áp, rối loạn ăn uống và hội chứng ruột kích thích (IBS) cũng có liên quan đến 5-

HT.

Mặt khác, axetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh của hệ thần kinh tự trị và tác động lên cả hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên, do đó tác động đến não và hệ cơ. Thụ thể axetylcholin có thể được chia thành thụ thể nicotinic axetylcholin (nAChR) với vai trò là thụ thể ionic và thụ thể muscarin axetylcholin (mAChR) với vai trò là thụ thể chuyển hóa. Trong số đó, thụ thể muscarin axetylcholin (mAChR) đã được nhận dạng là bao gồm 5 phân typ khác biệt của thụ thể, mỗi trong số các phân typ này được gọi là các thụ thể từ M1 đến M5, và các thụ thể này cũng tương ứng với GPCR.

Cụ thể là, thụ thể M1 có trong vỏ não của hồi hải mã, và liên quan đến dây thần kinh tự trị, tuyến nước bọt, sự tiết dịch dạ dày và tương tự. Thụ thể M2 có trong tim, vỏ não và hồi hải mã, và liên quan đến sự giảm nhịp tim, giảm lực co tâm nhĩ, giảm tốc độ dẫn truyền nút nhĩ thất (AV), và các vấn đề tương tự. Cụ thể là, khi tiếp xúc với axetylcholin trong vòng vài giây, các noron vỏ não hình tháp bị ức chế thông qua thụ thể muscarin M1 liên kết với cấu trúc dưới phân tử alpha của protein G loại Gq. Vì vậy, khi thụ thể M1 được kích hoạt, canxi lưu trữ trong tế bào được giải phóng và gây ra sự dẫn truyền kali được kích hoạt bằng sự giải phóng canxi, do đó có thể ức chế sự tăng đột ngột của noron hình tháp.

Có thể ngăn ngừa hoặc điều trị được nhiều bệnh bằng việc ức chế hoạt động của các thụ thể M1 và M2. Cụ thể, chất điều trị bệnh dùng để điều trị bệnh loét dạ dày như pirenzepin bằng cách sử dụng các tác dụng ngăn ngừa sự tiết axit dạ dày và làm giảm co thắt dạ dày, chất điều trị bệnh dùng để điều trị bệnh thần kinh đái tháo đường bằng cách sử dụng tác dụng làm giảm tốc độ dẫn truyền thần kinh và ngăn ngừa sự dị cảm đau xúc giác và giảm cảm đau nhiệt độ, và các chất tương tự đã được biết là chất điều trị bệnh dùng để ức chế tác động của thụ thể M1. Chất điều trị bệnh dùng để điều trị chứng bàng quang tăng hoạt bằng cách sử dụng tác dụng ức chế các phản ứng dị ứng do các thụ thể M2 gây ra, chất điều trị bệnh dùng để điều trị bệnh hen, và các chất tương tự đã được biết là chất điều trị bệnh dùng để ức chế tác động của thụ thể M2. Vì vậy, có vẻ là chất đối kháng muscarin axetylcholin có thể được phát triển làm chất điều trị bệnh dùng để điều trị các bệnh như bệnh loét dạ dày, bệnh thần kinh đái tháo đường, bệnh hen và chứng bàng quang tăng hoạt.

Do vậy, để ngăn ngừa và điều trị bệnh liên quan tới 5-HT và axetylcholin, cần nghiên cứu các hợp chất có khả năng ức chế GPCR của chúng, cụ thể là các thụ thể 5-HT_{2A}, muscarin M1 và M2.

Vì các trường hợp nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu và phát hiện ra rằng dẫn xuất 4-metoxi pyrol hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính chống loét (nghĩa là, hoạt tính ức chế bơm proton, v.v.) và hoạt tính diệt *H. pylori* vượt trội, và do đó rất hữu ích để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dẫn xuất 4-metoxi pyrol hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế chống lại các GPCR gây bệnh, ví dụ, các thụ thể 5-HT_{2A}, muscarin M1 và M2 và các thụ thể tương tự, và do đó có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin. Sáng chế được tạo ra dựa trên phát hiện này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

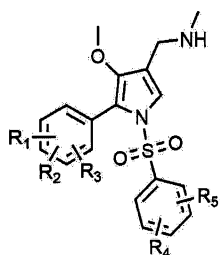
Vấn đề kỹ thuật

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 4-metoxi pyrol hoặc muối được dụng của nó và dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối này.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất 4-metoxi pyrol hoặc muối được dụng của nó, có hoạt tính chống loét (nghĩa là, hoạt tính ức chế bơm proton, v.v.), hoạt tính diệt *H. pylori* và hoạt tính ức chế chống lại GPCR. Hợp chất này có công thức hóa học 1:

Công thức hóa học 1



trong công thức hóa học 1, mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là hydro hoặc halogen, với điều kiện là R₁, R₂ và R₃ không đồng thời là hydro, và mỗi R₄ và R₅ độc lập là hydro, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc C₁₋₄ haloalkoxy, với điều kiện là R₄ và R₅ không đồng thời là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của nó để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do bệnh loét đường dạ

dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của nó để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin.

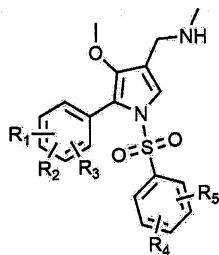
Hiệu quả có lợi

Hợp chất theo sáng chế, tức là dẫn xuất 4-metoxypyrol hoặc muối được dụng của nó, không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ rất vượt trội, mà còn có hoạt tính diệt *H. pylori* vượt trội. Vì vậy, dẫn xuất 4-metoxypyrol hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng hiệu quả trong việc ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, tức là dẫn xuất 4-metoxypyrol hoặc muối được dụng của nó, có hoạt tính ức chế chống lại GPCR và do đó có thể được sử dụng một cách hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1 nêu dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

Công thức hóa học 1



Trong công thức hóa học 1,

Mỗi R₁, R₂ và R₃ độc lập là hydro, hoặc halogen,

Mỗi R₄ và R₅ độc lập là hydro, halogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc C₁₋₄ haloalkoxy,

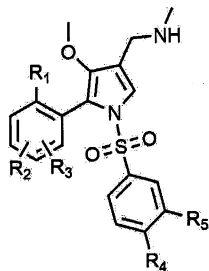
với điều kiện là R₁, R₂ và R₃ không đồng thời là hydro, và R₄ và R₅ không đồng thời là hydro.

Tốt hơn là, mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo.

Cũng tốt hơn là, mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy.

Theo một phương án, các hợp chất nêu trên có thể có công thức hóa học 1-1:

Công thức hóa học 1-1



Trong công thức hóa học 1-1, mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen. Tuy nhiên, R_1 , R_2 và R_3 không đồng thời là hydro.

Tốt hơn là, mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo.

Cũng tốt hơn là, R_1 là halogen, và mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen.

Tốt hơn nữa là, R_1 là flo, và mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo; hoặc R_1 là clo và R_2 và R_3 có thể là hydro.

Trong công thức hóa học 1-1, mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy. Tuy nhiên, R_4 và R_5 không đồng thời là hydro.

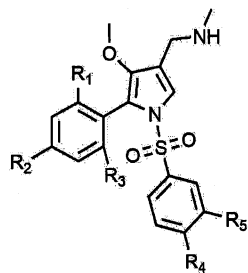
Tốt hơn là, mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy.

Cũng tốt hơn là, R_4 là hydro, R_5 là clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy; hoặc mỗi R_4 và R_5 có thể độc lập là clo hoặc flo.

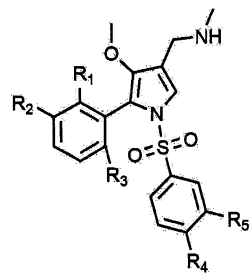
Tốt hơn nữa là, R_1 là flo, và mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc flo, R_4 là hydro, và R_5 có thể là clo, hoặc triflometyl.

Theo một phương án, hợp chất nêu trên có thể được chọn từ nhóm có công thức hóa học 1-2 đến 1-4, nhưng không bị giới hạn ở nhóm này:

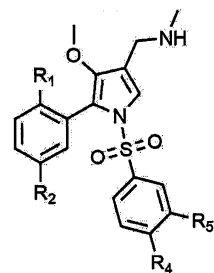
Công thức hóa học 1-2



Công thức hóa học 1-3



Công thức hóa học 1-4



Trong công thức hóa học 1-2 đến 1-4, R₁ đến R₅ là các gốc như được xác định trên đây.

Theo một phương án, hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- 1) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 2) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 3) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 4) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-diflometoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;

- 5) 1-(5-(2-clophenyl)-4-metoxo-1-((3-metoxo-phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 6) 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxo-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 7) 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxo-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 8) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 9) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 10) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 11) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metoxo-phenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 12) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-diflometoxyphenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 13) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 14) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 15) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 16) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 17) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metoxo-phenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 18) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 19) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

20) 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

21) 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

22) 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

23) 1-(1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

24) 1-(1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-

pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;

25) 1-(1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-

yl)-N-metylmetanamin;

26) 1-(1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-

yl)-N-metanamin;

27) 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

28) 1-(1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetanamin;

29) 1-(1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-

pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;

30) 1-(1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-

yl)-N-metylmetanamin;

31) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-

metylmetanamin;

32) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-

3-yl)-N-metylmetanamin; và

33) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-

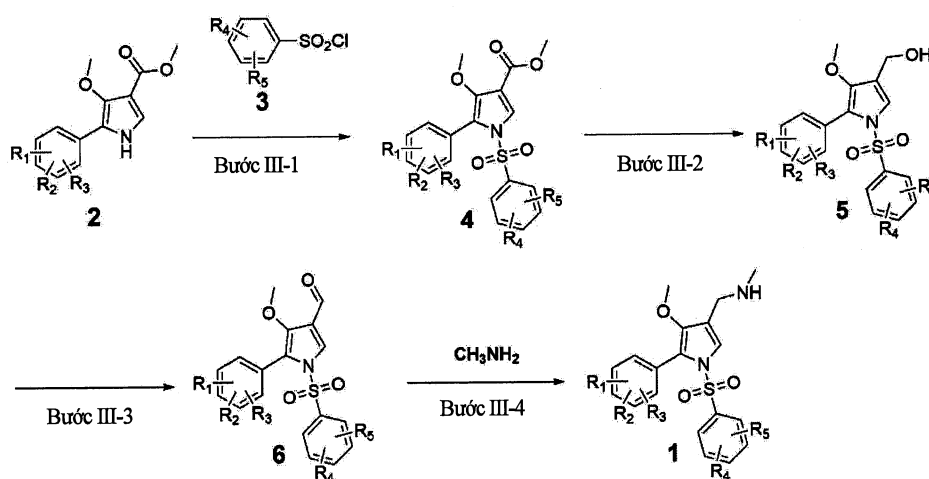
yl)-N-metylmetanamin.

Hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối của nó có thể có nhóm thế chứa nguyên tử bất đối xứng. Trong trường hợp này, hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối của nó có thể có mặt ở dạng chất đồng phân quang học như (R), (S), hoặc chất triệt quang (RS). Vì vậy, trừ khi có quy định khác, hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối của nó bao gồm toàn bộ các chất đồng phân quang học như (R), (S), hoặc chất triệt quang (RS).

Hợp chất có công thức hóa học 1 có thể ở dạng muối được dụng. Muối này bao gồm các muối cộng axit thông thường, ví dụ, muối từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric, hoặc axit nitric, và các muối từ axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit succinic, axit glycolic, axit stearic, axit maleic, axit hydroxy maleic, axit phenyl axetic, axit glutamic, axit benzoic, axit salixylic, axit sulfanilic, axit 2-axetoxy-benzoic, axit fumaric, axit toluensulfonic, axit metandisulfonic, axit etandisulfonic, axit oxalic, hoặc axit trifloaxetic. Tốt hơn là, muối này là muối hydroclorua hoặc muối fumarat.

Ví dụ, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong sơ đồ phản ứng 1 dưới đây:

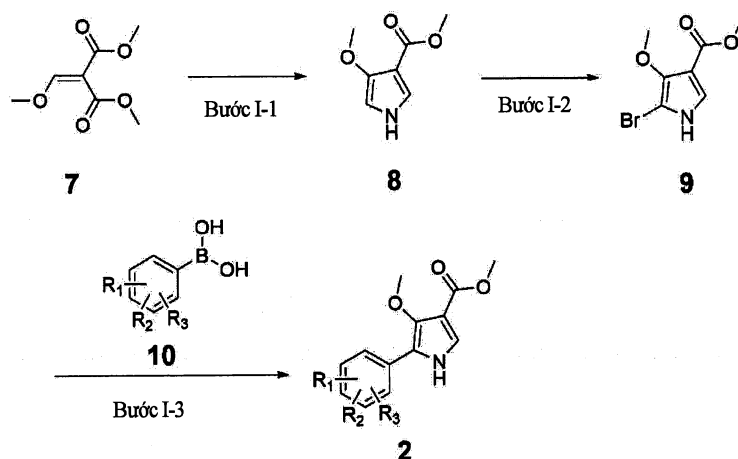
Sơ đồ phản ứng 1



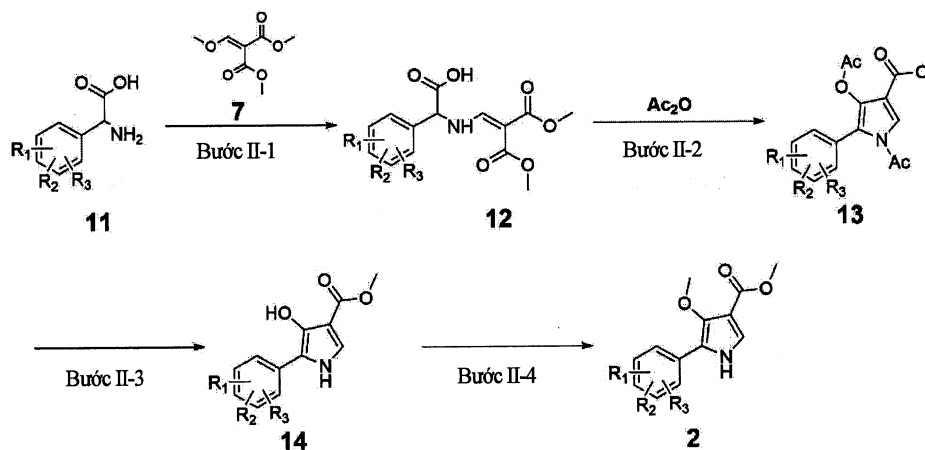
trong sơ đồ phản ứng 1, R₁ đến R₅ là các gốc như được xác định trên đây.

Tương tự, hợp chất có công thức hóa học 2 trong sơ đồ phản ứng 1 có thể được điều chế bằng phương pháp như được mô tả trong sơ đồ phản ứng 2 hoặc 3 dưới đây:

Sơ đồ phản ứng 2



Sơ đồ phản ứng 3



trong các sơ đồ phản ứng 2 và 3, R_1 đến R_3 là các gốc như được xác định trên đây, và 'Ac' là axetyl.

Đầu tiên, có thể tiến hành phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ phản ứng 2 thông qua các bước I-1 đến I-3 để có thể điều chế được các hợp chất có công thức hóa học 2.

Bước I-1 là bước cho dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat có công thức hóa học 7 phản ứng với tosylmetyl isoxyanat để điều chế hợp chất có công thức hóa học 8, là bước phản ứng tạo vòng pyrol. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như axetonitril.

Bước I-2 là bước brom hóa hợp chất có công thức hóa học 8 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 9. Bước brom hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử như N-bromosuxinimit (NBS) mà có thể đưa brom vào vị trí hydro của pyrol trong hợp chất có công thức hóa học 8. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran.

Bước I-3 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 9 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 10 với sự có mặt của chất xúc tác kim loại để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2. Chất xúc tác paladi (Pd) thông thường có thể được sử dụng làm chất xúc tác kim loại. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế về chất xúc tác Pd này có thể bao gồm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$, PdBr_2 , $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ và chất tương tự. Trong bước này, 'Ph' có nghĩa là phenyl, 'acac' có nghĩa là axetylaxetonat, và 'dba' có nghĩa là dibenzylidenaxeton. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như metanol, etanol, tert-butanol, axeton, dimetylformamit, axetonitril, hoặc nước.

Theo cách khác, hợp chất có công thức hóa học 2 có thể được điều chế bằng sơ đồ phản ứng 3, và có thể tiến hành phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ phản ứng 3 thông qua các bước II-1 đến II-4.

Bước II-1 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 11 phản ứng với dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat có công thức hóa học 7 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 12. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi như metanol, etanol, hoặc tert-butanol từ 1 đến 4 giờ.

Bước II-2 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 12 phản ứng với anhydrit axetic (Ac_2O) để điều chế hợp chất có công thức hóa học 13, là bước phản ứng tạo vòng pyrrol. Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như trietylamin từ 1 đến 2 giờ.

Bước II-3 là bước thủy phân hợp chất có công thức hóa học 13 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 14. Thông qua bước này, nhóm hydroxy có thể được đưa vào trong pyrrol. Ngoài ra, bước thủy phân có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ như natri hydroxit từ 10 phút đến 30 phút.

Bước II-4 là bước metyl hóa hợp chất có công thức hóa học 14 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 2. Bước metyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân metyl hóa như trimetylsilyl diazometan ($\text{TMS-CH}_2\text{N}_2$), hoặc bằng cách phản ứng với dimetyl sulfat với sự có mặt của natri hydroxit. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như dimetylformamit, hoặc ete dietyl từ 1 đến 48 giờ.

Sau đó, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1. Có thể tiến hành phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ phản ứng 1 thông qua các bước III-1 đến III-4.

Bước III-1 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 2 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 3 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 4, là bước đưa nhóm thế phenylsulfonyl vào vị trí pyrol của hợp chất có công thức hóa học 2. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như dimetylformamit với sự có mặt của natri hydrua từ 20 đến 30 phút.

Bước III-2 là bước khử hợp chất có công thức hóa học 4 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 5. Bước khử có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran bằng cách sử dụng chất khử như diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL).

Bước III-3 là bước oxy hóa hợp chất có công thức hóa học 5 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 6. Bước oxy hóa nhóm rượu từ hợp chất có công thức hóa học 5 có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như diclometan bằng cách sử dụng chất oxy hóa như pyridini clocromat (PCC) từ 30 phút đến 2 giờ.

Bước III-4 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 6 phản ứng với metylamin để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1, là bước amin hóa khử. Bước amin hóa khử có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran bằng cách sử dụng chất khử như natri bohydrua từ 30 phút đến 1 giờ.

Nếu cần, muối cộng axit được dùng như hydroclorua hoặc fumarat có thể được điều chế bằng cách bổ sung axit như axit clohydric hoặc axit fumaric vào hợp chất có công thức hóa học 1 đã được điều chế như nêu trên. Ví dụ, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được phản ứng với dung dịch axit trong dung môi hữu cơ như diclometan từ 1 đến 2 giờ để điều chế muối cộng axit.

Mặt khác, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra, chứa hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dùng của nó.

Tương tự, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin, chứa hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dùng của nó. Trong trường hợp này, các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin có thể là bệnh trầm cảm, hưng - trầm cảm, tâm thần phân liệt, tự kỷ, loạn thần kinh ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu, đau nửa đầu, cao huyết áp, rối loạn ăn uống, hội chứng ruột kích thích (IBS), loét dạ dày, bệnh thần kinh đái tháo đường, bệnh hen, và chứng bàng quang tăng hoạt.

Dược phẩm có thể chứa chất mang được dụng thường được sử dụng, như tá dược, chất gây rắn, chất tạo ngọt, chất làm trơn hoặc chất tạo hương. Dược phẩm có thể được bào chế thành chế phẩm để sử dụng qua đường miệng như viên nén, viên nang, bột, viên cốm, huyền phù, nhũ tương hoặc xi-rô; hoặc chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa như chế phẩm tiêm theo phương pháp thông thường. Các chế phẩm này có thể được bào chế thành nhiều dạng khác nhau, ví dụ, dạng đơn liều hoặc dạng đa liều.

Chế phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng, hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm đường dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da, qua trực tràng và tại chỗ. Tốt hơn nếu chế phẩm được sử dụng qua đường miệng. Vì vậy, chế phẩm có thể được bào chế thành nhiều dạng khác nhau như viên nén, viên nang, dung dịch nước hoặc huyền phù. Trong trường hợp sử dụng viên nén qua đường miệng, thường bổ sung các chất mang như lactoza hoặc tinh bột ngô và chất làm trơn như magie stearat. Trong trường hợp sử dụng viên nang qua đường miệng, lactoza và/hoặc tinh bột ngô dạng khô có thể được sử dụng làm chất pha loãng. Khi cần sử dụng huyền phù nước qua đường miệng, hoạt chất có thể được kết hợp với nhũ tương và/hoặc huyền phù. Nếu cần, có thể bổ sung chất tạo ngọt và/hoặc chất tạo hương. Để sử dụng trong cơ, trong màng bụng, dưới da và trong tĩnh mạch, thường tạo ra dung dịch vô trùng của thành phần hoạt tính, và độ pH của dung dịch cần được điều chỉnh và đệm thích hợp. Để sử dụng trong tĩnh mạch, tổng nồng độ của chất tan cần được kiểm soát để làm cho chế phẩm có tính đẳng trương. Chế phẩm có thể là dạng dung dịch nước chứa chất mang được dụng, ví dụ, nước muối, ở độ pH là 7,4. Dung dịch có thể được đưa vào dòng máu trong cơ của bệnh nhân bằng cách tiêm liều thuốc lớn (bolus) tại chỗ.

Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được sử dụng với lượng hiệu quả để điều trị bệnh. Vì vậy, hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó chứa trong dược phẩm có thể được sử dụng với một lượng hiệu quả nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg mỗi ngày. Tất nhiên, liều lượng này có thể thay đổi tùy theo độ tuổi của bệnh nhân, cân nặng, độ miễn cảm, triệu chứng hoặc công hiệu của hợp chất.

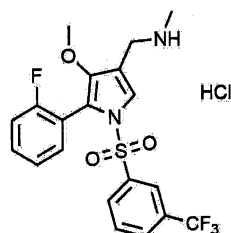
Sau đây, sáng chế mô tả các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm. Các ví dụ này được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa, và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc phân tích các hợp chất được điều chế theo các ví dụ dưới đây được thực hiện như sau: Phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được thực hiện trên phổ kế Bruker 400

MHz, sự dịch chuyển hóa học được phân tích theo ppm, kỹ thuật sắc ký cột được thực hiện trên silicagel (Merck, 70-230 mesh) (W.C. Still, J. Org. Chem., (43), 2923, 1978). Và tương tự, các nguyên liệu trong mỗi ví dụ được tổng hợp từ các hợp chất đã biết, hoặc được mua từ Sigma Aldrich.

Ví dụ 2: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylamin hydroclorua



Bước 2-1: Điều chế axit 2-(2-flophenyl)-2-((3-metoxi-2-(metoxycacbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino) axetic

Bổ sung 2-flophenyl glyxin (200,0 g, 1,18 mol), dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat (187,2 g, 1,07 mol) và natri axetat (97,0 g, 1,18 mol) vào metanol (1000,0 ml), và hỗn hợp này sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó tiến hành lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (140,0 ml) và dung dịch nước HCl 1N (561,0 ml) vào phần cặn thu được, và sau đó tiến hành lọc. Làm khô phần chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 301,0 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 81,8%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,97 (q, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H)

Bước 2-2: Điều chế metyl 4-axetoxi-1-axetyl-5-(2-flophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung anhydrit axetic (1440,0 ml), rây phân tử (4Å, 96,0 g) và trietylamin (960,0 ml) vào axit 2-(2-flophenyl)-2-((3-metoxi-2-(metoxycacbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino) axetic (301,0 g, 0,96 mol) đã điều chế trong bước 2-1. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung nước đá (2425,0 ml) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp phản ứng thu được, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 3 (theo thể tích)) để thu được 48,8 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu

suất: 15,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,87 (s, 1H), 7,40-7,38 (q, 1H), 7,30-7,26 (q, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)

Bước 2-3: Điều chế methyl 5-(2-flophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung tetrahydrofuran (130,0 ml) và nước (32,5 ml) vào methyl 4-axetoxyl-1-axetyl-5-(2-flophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (48,8 g, 152,8 mmol) đã điều chế trong bước 2-2. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C , bổ sung natri hydroxit (11,7 g, 305,6 mol) vào hỗn hợp này và sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 30,5 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 89,05%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,92 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 3,87 (s, 3H)

Bước 2-4: Điều chế methyl 5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-carboxylat

Hòa tan methyl 5-(2-flophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat (30,3 g, 128,7 mmol) đã điều chế trong bước 2-3 trong dimetylformamit (150,0 ml). Bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong parafin lỏng) (5,2 g, 128,7 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch thu được, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung dimetyl sulfat (12,2 ml, 128,7 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 22,8 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 71,0%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,91 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)

Bước 2-5: Điều chế methyl 5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Hòa tan methyl 5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-carboxylat (22,47 g, 90,0 mmol) đã điều chế trong bước 2-4 trong dimetylformamit (113,0 ml). Bổ sung natri hydrua (thể phân

tán 60% trong parafin lỏng) (4,35 g, 108,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch thu được, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Bổ sung 3-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (28,77 g, 108,2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ethyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 28,04 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 92,2%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (s, 3H)

Bước 2-6: Điều chế (5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)metanol

Hòa tan methyl 5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (27,7 g, 60,8 mmol) đã điều chế trong bước 2-5 trong tetrahydrofuran (140,0 ml). Bổ sung diisopropylbutyl nhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M) (182,2 ml, 182,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch thu được và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C và sau đó chiết bằng ethyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ethyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 21,55 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 82,6%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,40 (q, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,46 (s, 3H)

Bước 2-7: Điều chế 5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Hòa tan (5-(2-flophenyl)-4-metoxyl-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)metanol (21,4 g, 50,0 mmol) đã điều chế trong bước 2-6 vào diclometan (214,0 ml). Bổ sung pyridini cloromat (32,4 g, 150,0 mmol) vào dung dịch thu được, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó tiến hành lọc qua miếng lọc xelit (32,4 g). Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (ethyl axetat: n-hexan = 1:2 (theo thể tích)) để thu được 15,1 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 70,7%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 3,60 (s, 3H)

Bước 2-8: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin

Hòa tan 5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt (14,9 g, 34,9 mmol) đã thu được trong bước 2-7 trong tetrahydrofuran (74,5 ml). Bổ sung metylamin (dung dịch tetrahydrofuran 2,0 M) (174,2 ml, 348,4 mmol) vào dung dịch thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung natri bohydrua (5,27 g, 139,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cần thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:2 (theo thể tích)) để thu được 9,2 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 70,7%)

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 8,01 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

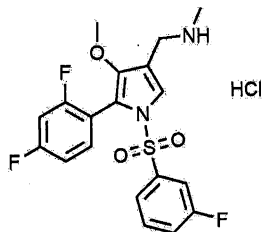
Bước 2-9: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua

Hòa tan 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (9,2 g, 20,8 mmol) đã điều chế trong bước 2-8 trong diclometan (18,4 ml). Bổ sung dung dịch axit clohydric (dung dịch ete dietyl 2,0M) (21,8 ml, 43,6 mmol) vào dung dịch thu được, khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ rồi tiến hành lọc. Làm khô phần chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 9,48 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 88,5%)

Phân tử lượng: 478,89

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 8,00 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

Ví dụ 8: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Bước 8-1: Điều chế axit 2-(2,4-diflophenyl)-2-((3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino) axetic

Bổ sung 2,4-diflophenyl glyxin (150,0 g, 801,5 mmol), dimetyl 2-(methoxymetylen)malonat (126,9 g, 728,6 mmol), và natri axetat (65,8 g, 801,5 mmol) vào metanol (800,0 ml), và sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ khoảng 70% metanol, và sau đó tiến hành lọc. Làm khô phần chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 190,0 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 79,2%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Bước 8-2: Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung anhydrit axetic (1731,2 ml) và trietylamin (577,1 ml) vào axit 2-(2,4-diflophenyl)-2-((3-methoxy-2-(methoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino) axetic (190,0 g, 577,1 mmol) đã được điều chế trong bước 8-1. Hỗn hợp phản ứng được cho hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung nước đá (577,1 ml) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp phản ứng này, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Lọc hợp chất thu được bằng silicagel để loại bỏ chất rắn, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm.

Bổ sung tetrahydrofuran (140,0 ml) và nước (120,0 ml) vào phần cặn thu được, làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, tiếp theo là bổ sung natri hydroxit (46,17 g, 1154,2 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:4 (theo thể tích)) để thu được 22,0 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 15,1%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H)

Bước 8-3: Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat

Hòa tan methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat (22,0 g, 86,9 mmol) đã điều chế trong bước 8-2 trong tetrahydrofuran (434,5 ml) và metanol (173,9 ml). Bổ sung (trimethylsilyl)diazometan (dung dịch ete dietyl 2,0M, 173,8 ml) vào hỗn hợp phản ứng này và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 18,1 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 75,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

Bước 8-4: Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Hòa tan methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat (18,0 g, 67,4 mmol) đã điều chế trong bước 8-3 trong dimetylformamit (335,0 ml). Bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong parafin lỏng) (4,0 g, 101,0 mmol) vào dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung 3-flo-benzensulfonyl clorua (13,37 ml, 101,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 26,1 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 91,1%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

Bước 8-5: Điều chế 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Hòa tan methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (26,0 g, 61,1 mmol) đã điều chế trong bước 8-4 trong tetrahydrofuran (300,0 ml).

Bổ sung diisobutyl nhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0M) (183,4 ml, 183,4 mmol) vào dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric 1N, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm.

Hòa tan phần cặn thu được trong diclometan (300,0 ml) mà đã được bổ sung xelit (26,0 g) và pyridini clocromat (39,5 g, 183,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó tiến hành lọc để loại bỏ phần chất rắn. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 2 (theo thể tích)) để thu được 17,2 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 70,9%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

Bước 8-6) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxyl-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin

Hòa tan 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxyl-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt (17,0 g, 43,0 mmol) đã điều chế trong bước 8-5 trong metanol (430,0 ml). Bổ sung metyl amin (dung dịch etanol 9,8M) (87,8 ml, 860,0 mmol) vào dung dịch thu được và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung natri bohydrua (16,3 g, 430,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết thu được bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 2 (theo thể tích)) để thu được 15,2 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 86,1%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

Bước 8-7: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetan hydroclorua

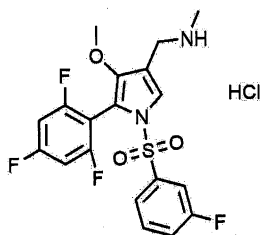
Hòa tan 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxyl-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (15,0 g, 36,6 mmol) đã điều chế trong bước 8-6 trong etylaxetat (36,6 ml) và sau đó bổ sung dung dịch axit clohydric (dung môi dietylete 2,0 M) (36,6 ml, 73,1 mmol)

vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó tiến hành lọc. Làm khô phần chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 15,1 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 92,5%).

Phân tử lượng: 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,69 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

Ví dụ 22: Điều chế 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua



Bước 22-1: Điều chế methyl 4-axetoxyl-1-axetyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung natri xyanua (16,1 g, 327,9 mmol) và amoni clorua (17,5 g, 327,9 mmol) vào nước (156 ml) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung dung dịch 2,4,6-triflobenzaldehyt (50,0 g, 312,3 mmol) trong metanol (156,0 ml) vào hỗn hợp phản ứng này và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó chiết bằng diclometan. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Thêm dung dịch nước axit clohydric 6N (312,0 ml) vào phần cặn thu được và được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2,4,6-triflo-phenyl glyxin.

Hòa tan 2,4,6-triflophenyl glyxin thu được, dimetyl-2-(metoxymetylen)malonat (61,5 g, 272,7 mmol) và natri axetat (24,6 g, 300,0 mmol) trong metanol (300,0 ml) và sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó tiến hành lọc. Bổ sung anhydrit axetic (900,0 ml) và trietylamin (300,0 ml) vào phần dịch lọc. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Bổ sung nước đá (900,0 ml) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết

bằng magie sulfat khan và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 10,3 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 9,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,86 (s, 1H), 6,75-6,75 (q, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)

Bước 22-2: Điều chế metyl 4-hydroxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung tetrahydrofuran (24,0 ml) và nước (6,0 ml) vào metyl 4-axetoxyl-1-axetyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (10,0 g, 28,1 mmol) đã điều chế trong bước 22-1. Bổ sung natri hydroxit (2,3 g, 56,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 4,7 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 61,7%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,76 (t, 3H), 3,87 (s, 3H)

Bước 22-3: Điều chế metyl 4-metoxyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Bổ sung metyl 4-hydroxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (4,5 g, 16,6 mmol) đã điều chế trong bước 22-2 vào tetrahydrofuran (83,0 ml) và metanol (33,2 ml). Bổ sung (trimetylsilyl)diazometan (dung dịch ete dietyl 2,0M) (33,2 ml) vào dung dịch thu được và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 3,9 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 81,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,7 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)

Bước 22-4: Điều chế metyl 1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Hòa tan metyl 4-metoxyl-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (3,8 g, 13,3

mmol) đã điều chế trong bước 22-3 trong dimetylformamit (150,0 ml). Bổ sung natri hydrua (thể phân tán 60% trong parafin lỏng) (0,78 g, 20,0 mmol) vào dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Bổ sung 3-flo-benzensulfonyl clorua (2,64 ml, 20,0 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (theo thể tích)) để thu được 4,4 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 74,1%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,01 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,69 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H)

Bước 22-5: Điều chế 1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Hòa tan metyl 1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (4,3 g, 9,7 mmol) đã điều chế trong bước 22-4 trong tetrahydrofuran (100,0 ml). Bổ sung diisobutyl nhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0M) (29,1 ml, 29,1 mmol) vào dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm.

Hòa tan phần cặn thu được trong diclometan (100,0 ml) mà đã được bổ sung xelit (4,3 g) và pyridini clocromat (6,3 g, 29,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó tiến hành lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:2 (theo thể tích)) để thu được 1,8 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 44,9%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 9,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,70 (t, 2H), 3,68 (s, 3H)

Bước 22-6: Điều chế 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin

Hòa tan 1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt (1,5 g, 3,6 mmol) đã điều chế trong bước 22-5 trong metanol (35,0 ml). Bổ sung

metylamin (dung dịch metanol 9,8M) (7,4 ml, 72,6 mmol) vào dung dịch thu được và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm natri bohydrua (1,4 g, 36,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bỏ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết bằng magie sulfat khan, và sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (diclometan: metanol = 10:1 (theo thể tích)) để thu được 1,2 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 84,9%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,51-7,52 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,91 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)

Bước 22-7: Điều chế 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua

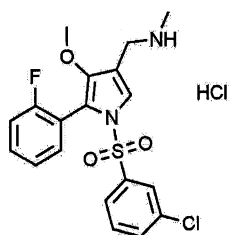
Hòa tan 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (1,2 g, 3,1 mmol) đã điều chế trong bước 22-6 trong etylaxetat (5,0 ml). Bỏ sung dung dịch axit clohydric (dung dịch ete dietyl 2,0M) (3,1 ml, 6,1 mmol) vào dung dịch thu được, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó tiến hành lọc. Làm khô phần chất rắn thu được trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,1 g hợp chất nêu ở đề mục này. (Hiệu suất: 77,6%)

Phân tử lượng: 464,86

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,64 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,95 (t, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục của các ví dụ khác nêu dưới đây được điều chế bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp nêu trong các ví dụ trước đó, tuy nhiên, chúng được điều chế bằng cách thay thế các nguyên liệu một cách phù hợp theo cấu trúc của các hợp chất cần được điều chế với việc tham chiếu đến các sơ đồ phản ứng 1 đến 3 trong bản mô tả này.

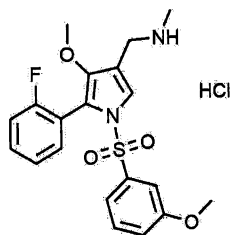
Ví dụ 1: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 445,33

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,69 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (q, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

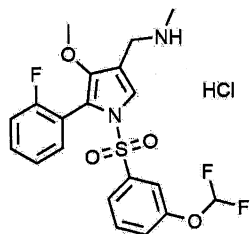
Ví dụ 3: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 440,91

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,67 (s, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

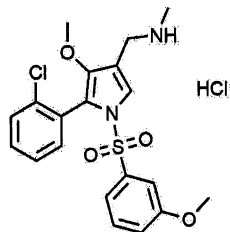
Ví dụ 4: Điều chế 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-diflometoxyphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 476,9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,70 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

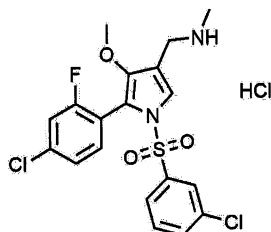
Ví dụ 5: Điều chế 1-(5-(2-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 457,37

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,66 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

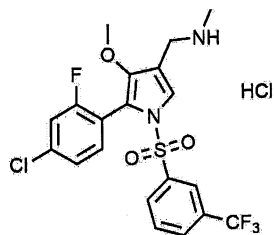
Ví dụ 6: Điều chế 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 479,77

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,70-7,72 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

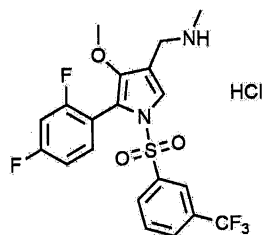
Ví dụ 7: Điều chế 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 513,33

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)

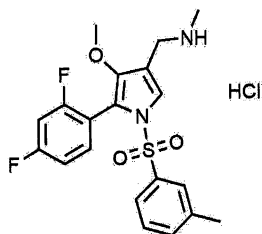
Ví dụ 9: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 496,88

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (t, H), 7,53 (s, 1H), 7,18-7,13 (q, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

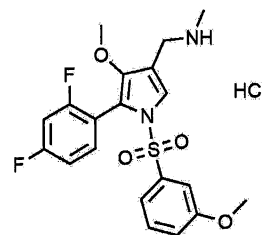
Ví dụ 10: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 442,91

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 7,78 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 7,15-7,10 (q, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,65 (t, 3H), 2,33 (s, 3H)

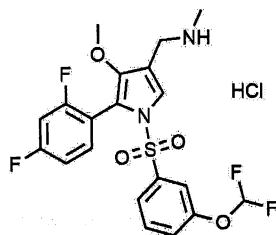
Ví dụ 11: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 458,9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) : 7,78 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (t, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,75 (d, 3H), 3,42 (d, 3H), 2,65 (s, 3H)

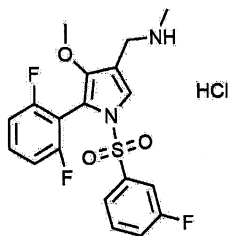
Ví dụ 12: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-diflometoxyphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 494,89

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : 7,41 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,65-6,37 (t, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

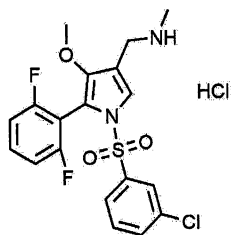
Ví dụ 13: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyról-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,74 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (t, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

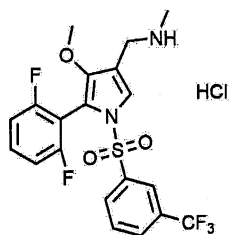
Ví dụ 14: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-cloophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyról-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 463,32

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (t, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

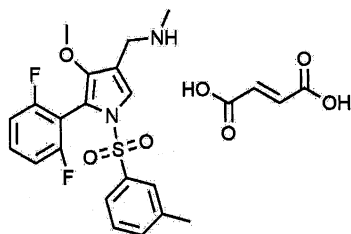
Ví dụ 15: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyról-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 466,85

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

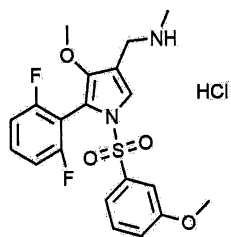
Ví dụ 16: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat



Phân tử lượng: 522,52

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,70 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (t, 3H), 2,33 (s, 3H)

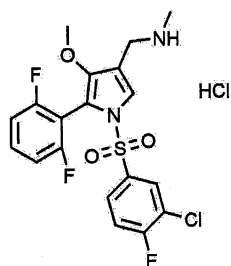
Ví dụ 17: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 458,9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,71 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,68 (d, 3H)

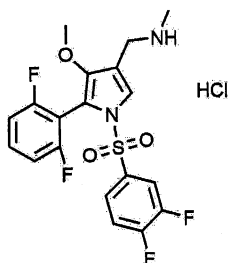
Ví dụ 18: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 481,31

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,71 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,05 (t, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

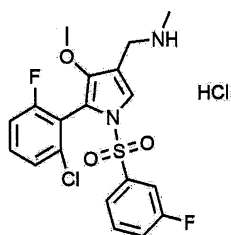
Ví dụ 19: Điều chế 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 464,86

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,58-7,02 (m, 4H), 7,02 (t, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

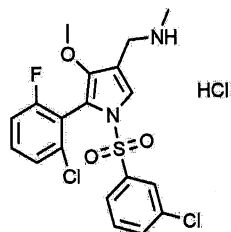
Ví dụ 20: Điều chế 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 463,32

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,54-7,48 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

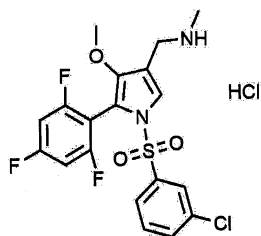
Ví dụ 21: Điều chế 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 479,77

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,70 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)

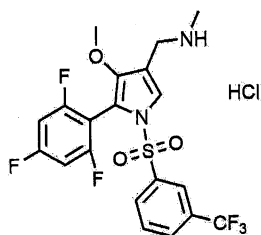
Ví dụ 23: Điều chế 1-(1-((3-chlorophenyl)sulfonyl)-4-methoxy-5-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydrochlorua



Phân tử lượng: 481,31

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,74-7,72 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

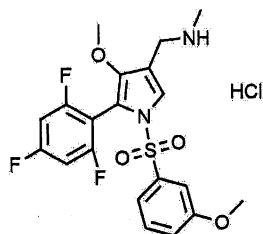
Ví dụ 24: Điều chế 1-(1-((3-trifluoromethylphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-5-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydrochlorua



Phân tử lượng: 514,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

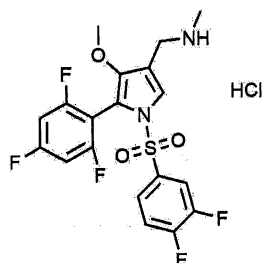
Ví dụ 25: Điều chế 1-(1-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-5-(2,4,6-trifluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydrochlorua



Phân tử lượng: 476,90

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,74 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95-6,91 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

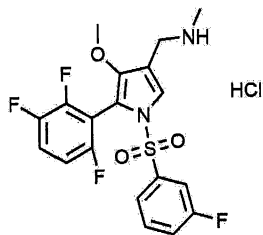
Ví dụ 26: Điều chế 1-(1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 482,85

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,73 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

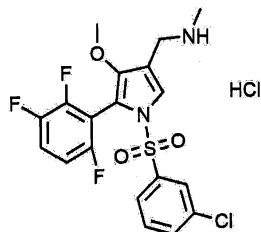
Ví dụ 27: Điều chế 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 464,86

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,61 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

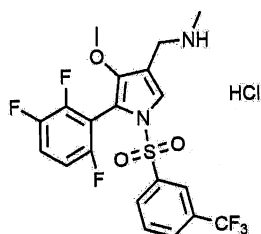
Ví dụ 28: Điều chế 1-(1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 481,31

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73~7,48 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

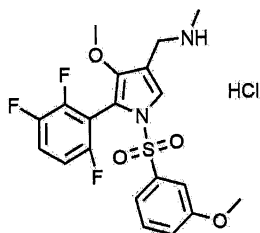
Ví dụ 29: Điều chế 1-(1-((3-trifluoromethylphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-5-(2,3,6-trifluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 514,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 8,55 (d, 1H), 7,87~7,77 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,55~7,52 (m, 1H), 7,03~6,99 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

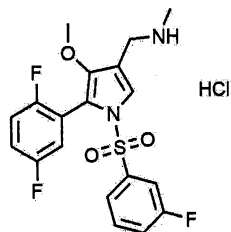
Ví dụ 30: Điều chế 1-(1-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-5-(2,3,6-trifluorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 476,9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,77 (s, 1H), 7,54~7,48 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04~6,99 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

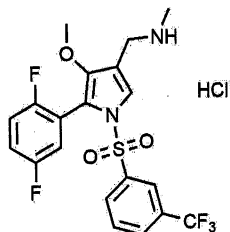
Ví dụ 31: Điều chế 1-(5-(2,5-difluorophenyl)-1-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,71 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

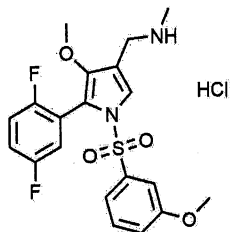
Ví dụ 32: Điều chế 1-(5-(2,5-difluorophenyl)-1-((3-trifluoromethylphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 496,88

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 8,02 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

Ví dụ 33: Điều chế 1-(5-(2,5-difluorophenyl)-1-((3-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua



Phân tử lượng: 458,9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : 7,71 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

Ví dụ thử nghiệm 1: Tác dụng ức chế hoạt tính bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza)

Tác dụng ức chế hoạt tính bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza) của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ 2, 8 và 22 được đo như sau.

Chuẩn bị các túi dạ dày từ dạ dày lợn theo phương pháp đã biết (Edd C. Rabon et al., Preparation of Gastric H^+,K^+ -ATPase., Methods in enzymology, vol.157 Academic Press Inc.,(1988), pp.649-654). Hàm lượng protein của các túi dạ dày đã được chuẩn bị được đo định lượng bằng kit Bicinchoninic Acid (BCA) (Thermo Co.).

Bổ sung 80 μ l (nồng độ định trước của hợp chất thử nghiệm, DMSO 0,5%, $MgCl_2$ 2,5 mM, KCl 12,5 mM, EDTA 1,25 mM, Tris-HCl 60 mM, pH7,4) vào mỗi lỗ của đĩa có 96 lỗ. Bổ sung 10 μ l dung dịch phản ứng chứa túi dạ dày (60 mmol/l, dung dịch đệm Tris-HCl, pH 7,4), và 10 μ l dung dịch đệm Tris chứa adenosin triphosphat (10 mM ATP, dung dịch đệm Tris-HCl, pH 7,4) vào mỗi lỗ và tiến hành phản ứng enzym ở nhiệt độ 37°C trong 40 phút. Bổ sung 50 μ l dung dịch xanh malachit (dung dịch xanh malachit 0,12% trong axit sulfuric 6,2N, amoni molybden 5,8% và Tween 20 11% được trộn với tỷ lệ 100: 67: 2) để làm dừng phản ứng enzym, và thêm 50 μ l natri xitrat 15,1% vào. Đo lượng monophosphat (Pi) trong dung dịch phản ứng ở bước sóng 570 nm bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa đa lỗ (FLUOstar Omega, BMG Co.). Tỷ lệ ức chế (%) được đo từ giá trị hoạt tính của nhóm đối chứng và giá trị hoạt tính của hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau, và nồng độ (IC_{50}) mà ức chế hoạt tính H^+/K^+ -ATPaza 50% được tính từ mỗi % giá trị ức chế của các hợp chất bằng cách sử dụng hàm Logistic 4 thông số của chương trình Sigmaplot 8.0. Kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	IC_{50}
Ví dụ 2	0,015 μ M
Ví dụ 8	0,024 μ M
Ví dụ 22	0,014 μ M

Ví dụ thử nghiệm 2. Tác dụng ức chế sự tiết axit dạ dày cơ sở ở chuột cống bị thất môn vị

Tác dụng ức chế của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ 2, 8 và 22 đối với sự tiết axit dạ dày cơ sở được đo theo mô hình chuột cống của Shay (Shay, H., et al., 1945, gastroenterology, 5, p43-61). Các con chuột Sprague Dawley (SD) đực (thể trọng là 180-220

g) được chia thành 4 nhóm (n=6-7) và bị bỏ đói trong 18 giờ nhưng vẫn cho tự do uống nước. Trong điều kiện gây mê bằng isofluran, rạch bụng của các con chuột này và sau đó thắt môn vị lại. Ngay sau khi thắt môn vị, cho nhóm đối chứng sử dụng 2 mL/kg dung dịch nước methyl xenluloza (MC) 0,5% vào tá tràng, và cho các nhóm còn lại sử dụng các hợp chất thử nghiệm đã được tạo huyền phù trong dung dịch nước methyl xenluloza (MC) 0,5% với liều là 2,0 mg/kg/2 ml. 5 giờ sau khi thắt môn vị, các con chuột thử nghiệm bị làm chết, và các thành phần trong dạ dày được lấy ra. Các thành phần được lấy ra này được ly tâm với tốc độ là 4.000 X g trong 10 phút và tách dịch nổi để thu được dịch dạ dày. Đo lượng và độ pH của dịch dạ dày và đo độ axit trong dịch dạ dày bằng thể tích NaOH 0,1N (ueq/mL) cần để chuẩn độ axit dạ dày đến độ pH 7,0. Tổng lượng axit được xác định bằng cách nhân độ axit của dịch dạ dày với lượng dịch dạ dày. % hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm được tính theo phương trình nêu dưới đây, và kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Phương trình 1

% hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm = $[(\text{tổng lượng axit của nhóm đối chứng} - \text{tổng lượng axit của nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm}) / \text{tổng lượng axit của nhóm đối chứng}] \times 100$

Bảng 2

	% hoạt tính ức chế
Ví dụ 2	93,5%
Ví dụ 8	90,5%
Ví dụ 22	88,1%

Ví dụ thử nghiệm 3: Hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày chống lại tổn thương dạ dày do indomethacin gây ra ở chuột cống.

Hoạt tính ức chế chống lại tổn thương dạ dày của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ 2 và 8 được đo bằng cách sử dụng mô hình indomethacin (Chiou, Et al., 2005, gastroenterology, 128, p63-73). Các con chuột Sprague Dawley (SD) đực (thể trọng là 180-220 g) được chia thành 5 nhóm (n=10) và bị bỏ đói trong 24 giờ nhưng vẫn cho tự do uống nước. Cho nhóm đối chứng sử dụng qua đường miệng 5 mL/kg dung dịch nước methyl xenluloza (MC) 0,5%, và cho các nhóm còn lại sử dụng qua đường miệng các hợp chất thử nghiệm đã được tạo huyền phù trong dung dịch nước methyl xenluloza (MC) 0,5% với liều là 2,0 mg/kg/5 ml. Để so sánh, hợp chất nêu trong ví dụ 134 (ví dụ so sánh 1) và hợp chất nêu

trong ví dụ 165 (ví dụ so sánh 2) trong Công bố đơn quốc tế số WO2006/036024 được sử dụng qua đường miệng với liều là 2,0 mg/kg/5 ml bằng cách tạo huyền phù dung dịch nước methylxenluloza (MC) 0,5% một cách tương ứng. Sau 1 giờ sử dụng qua đường miệng, indomethaxin được sử dụng qua đường miệng với liều là 80 mg/kg/10 ml. Sau 4 giờ và 30 phút, các con chuột thử nghiệm bị làm chết để lấy dạ dày ra. Bề mặt của dạ dày đã được lấy ra được rửa bằng dung dịch nước muối và sau đó một nửa của nó được rạch dọc theo bờ cong lớn của dạ dày. Phần dạ dày đã được rạch được đặt trên một vật cố định, được cố định bằng chốt cố định, trong khi đó trải rộng ra bằng cách sử dụng kẹp và sau đó đo phần diện tích dạ dày bị tổn thương. % hoạt tính ức chế của các hợp chất thử nghiệm được tính theo phương trình 2, và kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Phương trình 2

% hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm = $[1 - (\% \text{ diện tích dạ dày bị tổn thương của nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm}) / (\% \text{ diện tích dạ dày bị tổn thương của nhóm đối chứng})] \times 100$

Bảng 3

	% hoạt tính ức chế
Ví dụ 2	91,8%
Ví dụ 8	92,2%
Ví dụ so sánh 1	66,8%
Ví dụ so sánh 2	44,4%

Ví dụ thử nghiệm 4: Hoạt tính kháng vi sinh vật chống lại *H. pylori*

Hoạt tính kháng vi sinh vật chống lại *H. pylori* của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ 8 và 22 được đánh giá bằng cách đo các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thông qua các thử nghiệm về tính miễn cảm bằng phương pháp pha loãng thạch. Các chủng *H. pylori* được cung cấp từ ngân hàng chủng Helicobacter phân lập (HpKTCC, KNMRRC) trong lớp học về vi sinh vật học của trường chuyên y dược sau đại học (Classroom of the Professional Graduate School of Medicine) của Đại học Quốc gia Gyeongsang (Gyeongsang National University), Hàn Quốc. Chất thử nghiệm đã được hòa tan trong DMSO được pha loãng theo bậc hai lần bằng dung dịch đệm vô trùng để điều chế dung dịch mẫu. Tại thời điểm này, điều chỉnh mỗi nồng độ của dung dịch được pha loãng theo bậc đến bằng 10 lần nồng độ đã sử dụng trong thử nghiệm về tính miễn cảm. Theo đó, nồng độ này được điều chỉnh sao cho được bổ sung với thể tích bằng 1/10 trong quá trình điều chế môi trường. Trong

khi làm ấm thùng nước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C, bổ sung 5 ml dung dịch mẫu với mỗi nồng độ của dung dịch pha loãng theo bậc đã được làm ấm ở cùng nhiệt độ vào môi trường thạch Brucella (mỗi 45 ml phần mẫu) chứa huyết thanh bò 10% , và điều chế đến nồng độ thử nghiệm cuối (nồng độ thử nghiệm: 5000 ug/ml, 2500 ug/ml, 1250 ug/ml, 625 ug/ml, 312,5 ug/ml, 150 ug/ml, 75 ug/ml, 37,5 ug/ml, 18,75 ug/ml, 9 ug/ml, 4,5 ug/ml, 2,25 ug/ml). Trước khi môi trường được làm đông cứng, nó được chia và phân tán vào 2 đĩa petri để điều chế môi trường đĩa thạch. *H. pylori* đã nuôi cấy trong môi trường thạch Brucella được dùng để điều chế mỗi huyền phù vi khuẩn bằng PBS ($5,0 \times 10^8$ CFU/mL), và phân tán vào trong lỗ của thiết bị cấy đa kênh Steers. Vi khuẩn được cấy lên bề mặt của môi trường đĩa từ phía nồng độ chất thấp đến phía nồng độ chất cao bằng cách sử dụng thiết bị cấy đa kênh Steers. Sau khi nuôi cấy trong tủ ủ chứa CO₂ 10% ở nhiệt độ 37°C trong 5 ngày, xác định bằng mắt thường việc có hay không có sự sinh trưởng của mỗi vi khuẩn, để từ đó xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, nồng độ thấp nhất mà tại đó không quan sát thấy vi khuẩn). Kết quả được thể hiện trong bảng 4 và 5 bên dưới.

Bảng 4

Số thứ tự	Số nộp lưu ngân hàng	Tên chung (Chủng)	MIC (ug/ml)	
			Ví dụ 8	Ví dụ 22
1	HPKTCC B0508	CH24	75	75
2	HPKTCC B0582	CH94	37,5	75
3	HPKTCC B0494	CH173	75	75
4	HPKTCC B0498	CH189	75	75
5	HPKTCC B0500	CH192	75	75
6	HPKTCC B0516	CH272	75	75
7	HPKTCC B0524	CH381	75	75
8	HPKTCC B0536	CH498	75	75
9	HPKTCC B0537	CH502	75	75
10	HPKTCC B0548	CH541	75	75
11	HPKTCC B0558	CH609	75	75
12	HPKTCC B0560	CH631	75	75
13	HPKTCC B0564	CH674	75	75
14	HPKTCC B0556	CH588	75	75
15	HPKTCC B0562	CH635	75	75
16	HPKTCC B0541	CH523	75	75
17	HPKTCC B0522	CH369	75	75
18	HPKTCC B0559	CH612	75	75
19	HPKTCC B0487	CH1056	75	75
20	HPKTCC B0007	52	75	75
21	HPKTCC B0004	45	75	75
22	HPKTCC B0017	118	150	75

23	HPKTCC B0021	127	75	75
24	HPKTCC B0024	134	75	75
25	HPKTCC B0040	164	75	75
26	HPKTCC B0051	193	75	75
27	HPKTCC B0606	CJH7	75	75
28	HPKTCC B0610	CJH9	75	75
29	HPKTCC B0594	CJH31	75	75
30	HPKTCC B0595	CJH33	75	75

Bảng 5

Số thứ tự	Số nộp lưu ngân hàng	Tên chung (Chủng)	MIC (ug/ml)	
			Ví dụ 8	Ví dụ 22
31	HPKTCC B0599	CJH50	75	75
32	HPKTCC B0596	CJH43	75	75
33	HPKTCC B0589	CJH13	75	75
34	HPKTCC B0587	CJH10	75	75
35	HPKTCC B0608	CJH8	37,5	75
36	HPKTCC B0100	26695	75	75
37	HPKTCC B3412	26695 CHGKG	150	150
38	HPKTCC B0006	51	75	75
39	HPKTCC B0748	J99	75	75
40	HPKTCC B0047	183	150	75
41	HPKTCC B0055	198	75	75
42	HPKTCC B0058	205	75	75
43	HPKTCC B0061	210	75	75
44	HPKTCC B0068	221	75	75
45	HPKTCC B0071	228	75	75
46	HPKTCC B0088	302	75	75
47	HPKTCC B0075	236	75	75
48	HPKTCC B0496	CH175	75	75
49	HPKTCC B0074	235	75	75
50	HPKTCC B0722	G88001	75	75
51	HPKTCC B0725	G88007	75	75
52	HPKTCC B0020	126	150	75
53	HPKTCC B0026	138	75	75
54	HPKTCC B0023	133	37,5	75
55	HPKTCC B0035	156	150	75
56	HPKTCC B0037	159	150	75
57	HPKTCC B0233	92-82-1	75	75
58	HPKTCC B0152	92-157	75	75
59	HPKTCC B0182	92-33-1	75	75
60	HPKTCC B3392	SS1-P-4'	37,5	75

Ví dụ thử nghiệm 5: Hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày chống lại 100% tổn thương dạ dày do ethanol (EtOH) gây ra ở chuột cống, và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ (dịch nhầy)

Hoạt tính ức chế và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ của các hợp chất đã điều chế trong ví dụ 8 được đo bằng cách sử dụng mô hình 100% tổn thương dạ dày do ethanol (EtOH) gây ra (Paul V. Tan et al., 2002, Journal of Ethnopharmacology, 82, p 69-74). Các con chuột Sprague Dawley (SD) đực (thể trọng là 180-200g) bị bỏ đói trong 24 giờ nhưng vẫn cho tự do uống nước. Cho nhóm đối chứng sử dụng qua đường miệng 5 mL/kg dung dịch nước methyl xenluloza (MC) 0,5%, và cho các nhóm còn lại sử dụng qua đường miệng các hợp chất thử nghiệm đã được tạo huyền phù trong dung dịch nước MC 0,5% với liều là 3,0, 10,0 và 30,0 mg/kg/5 mL. Để so sánh, hợp chất nêu trong ví dụ 134 (ví dụ so sánh 1), hợp chất nêu trong ví dụ 165 (ví dụ so sánh 2) và hợp chất nêu trong ví dụ 166 (ví dụ so sánh 3) trong Công bố đơn quốc tế số WO2006/036024 được sử dụng qua đường miệng với cùng một liều lượng bằng cách tạo huyền phù dung dịch nước MC 0,5% một cách tương ứng. Sau 1 giờ sử dụng qua đường miệng, 1 mL EtOH 100% được sử dụng qua đường miệng. Sau 1 giờ sử dụng EtOH, các con chuột thử nghiệm bị làm chết để lấy dạ dày ra. Lấy dịch nhầy dạ dày từ 10 trong tổng số 20 con chuột bằng lam kính và tiến hành phân tích lượng dịch nhầy để tính ED₅₀. Kết quả được thể hiện trong bảng 6. Đối với 10 con chuột còn lại, bề mặt của dạ dày đã được lấy ra được rửa bằng dung dịch nước muối và sau đó một nửa của nó được rạch dọc theo bờ cong lớn của dạ dày. Phần dạ dày đã được rạch được đặt trên một vật cố định, được cố định bằng chốt cố định, trong khi đó trải rộng ra bằng cách sử dụng kẹp và sau đó diện tích dạ dày bị tổn thương được đo để tính ED₅₀. Kết quả được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 6

	Tiết dịch nhầy ED ₅₀ (mg/kg)
Ví dụ 8	12,2
Ví dụ so sánh 1	26,9
Ví dụ so sánh 2	21,6
Ví dụ so sánh 3	22,1

Bảng 7

	Chỉ số dạ dày ED ₅₀ (mg/kg)
Ví dụ 8	13,4
Ví dụ so sánh 1	29,5

Ví dụ so sánh 2	30,9
Ví dụ so sánh 3	19,2

Từ kết quả của các ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 5, có thể thấy rằng các hợp chất theo sáng chế không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ vượt trội, mà còn có hoạt tính diệt *H. pylori* vượt trội. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế không chỉ có hoạt tính ức chế bơm proton, hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ vượt trội, mà còn có hoạt tính diệt *H. pylori* vượt trội, so với các hợp chất có cấu trúc tương tự, ví dụ, hợp chất không có phần tử thế hoặc được thế bằng methyl tại vị trí 4 của pyrol.

Ví dụ thử nghiệm 6. Tác dụng ức chế đối với GPCR

Để xác nhận xem liệu các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ trên đây có đóng vai trò làm chất chủ vận hay chất đối kháng chống lại đích GPCR hay không, thử nghiệm dòng canxi (Calcium Flux) được thực hiện trong đĩa thử nghiệm có bổ sung hợp chất đã điều chế trong các ví dụ, chất dẫn thuốc đối chứng và hợp chất tham chiếu, bằng cách sử dụng hệ thống đọc đĩa tạo ảnh đo huỳnh quang (FLIPR tetra).

Thử nghiệm dòng canxi được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm GPCR profiler trong các thử nghiệm trên panel về độ an toàn (Safety Panel Assay) với Eurofins. Bằng cách sử dụng thuốc nhuộm canxi Fluo-8AM, độ kích thích được đo ở bước sóng nằm trong khoảng từ 470 đến 495 nm và độ phát xạ được đo ở bước sóng nằm trong khoảng từ 515 đến 575 nm. Dung dịch đệm thử nghiệm GPCR dùng cho thử nghiệm dòng canxi được điều chế bằng cách bổ sung HEPES 20 mM và Probenecid 2,5 mM vào dung dịch muối cân bằng Hanks (HBSS) để có độ pH = 7,4. Các hợp chất nêu trong các ví dụ để đánh giá GPCR được pha loãng bằng DMSO tại nồng độ là 10 mM để tạo ra dung dịch gốc và sau đó được điều chế bằng cách pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm GPCR tại nồng độ bằng 3 lần nồng độ cuối. Đầu tiên, để đánh giá GPCR, hoạt tính ức chế của hợp chất nêu trong các ví dụ được đánh giá tại một nồng độ là 10 μ M, và sau đó các đích được lựa chọn tương ứng được pha loãng 4 lần từ 10 μ M đến phía nồng độ thấp để tính nồng độ ức chế 50% (IC₅₀), được điều chế tại tổng cộng 8 nồng độ là 10, 2,5, 0,62, 0,15, 0,04, 0,01, 0,0024, 0,0006 μ M, và tiến hành thử nghiệm dòng canxi đối với GPCR. Để đánh giá chất chủ vận và chất đối kháng, % tỉ lệ ức chế chống lại hoạt tính GPCR trước và sau khi xử lý bằng các hợp chất và hoạt tính ức chế của các hợp chất nêu trong các ví dụ được xác định.

Kết quả là, khi hiệu quả của alpha-heth-5-HT và axetylcholin của các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ là 100%, thì tỷ lệ ức chế (%) tại nồng độ 10 uM được đánh giá và được thể hiện trong bảng 8. Nồng độ ức chế 50% (IC₅₀, uM) đối với một số hợp chất đã điều chế trong các ví dụ có tỷ lệ ức chế vượt trội được tính và thể hiện trong bảng 9 dưới đây.

Bảng 8

Ví dụ	5-HT _{2A}	M1	M2
1	96,4	99,6	66,5
2	39,5	92,7	-4,7
3	94,0	87,0	76,9
4	96,0	55,8	22,0
5	69,1	93,7	75,1
6	101,9	93,1	15,1
7	42,3	65,6	0,8
8	101,7	101,3	100,7
9	61,1	74,7	18,3
10	100,9	96,2	77,6
11	101,7	97,2	79,4
12	101,4	93,1	28,7
13	101,8	100,2	99,4
14	99,9	94,9	48,1
15	30,1	87,1	62,1
16	101,9	95,4	69,7
17	101,9	85,2	60,1
18	98,1	91,2	42,1
19	101,8	100,8	101,8
20	99,2	102,7	90,5
22	102,1	98,0	100,3
24	62,2	93,4	22,0
26	99,0	101,2	89,2
27	99,1	101,1	100,3
28	97,6	99,4	61,9
29	35,7	68,4	19,4
30	100,4	94,3	43,0
31	101,3	100,0	98,6
32	10,6	52,6	10,8
33	96,7	81,5	29,0

Bảng 9

Ví dụ	5-HT _{2A}	M1	M2
1	0,25	1,7	-
3	0,18	-	-
4	0,85	-	-

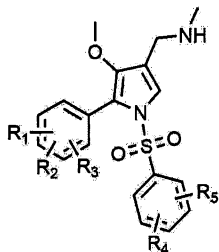
6	0,16	~3,0	-
8	0,11	0,14	0,65
10	0,36	1,3	-
11	0,2	1,8	-
13	0,076	0,11	0,51
14	0,21	~2,2	-
16	0,058	1,9	-
17	2,2	-	-
18	0,21	~2,1	-
19	0,12	0,43	0,82
22	0,033	0,37	1,0
24	0,062	> 1,0	> 10,0
27	0,057	0,051	0,18
28	0,067	0,55	-
30	-	1,4	-
31	0,042	0,073	-
33	1,7	-	-

Như được thể hiện trong bảng 8, có thể thấy rằng các hợp chất đã điều chế trong các ví dụ có tỉ lệ ức chế cao chống lại các thụ thể 5-HT_{2A}, M1 và M2 và do đó, có thể được sử dụng làm chất đối kháng các thụ thể này. Hơn nữa, như được thể hiện trong bảng 9, các hợp chất có tỉ lệ ức chế cao chống lại các thụ thể 5-HT_{2A}, M1 và M2 có tác dụng ức chế vượt trội đối với các thụ thể này ngay cả với một lượng nhỏ là 3 μ M hoặc ít hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó:

Công thức hóa học 1



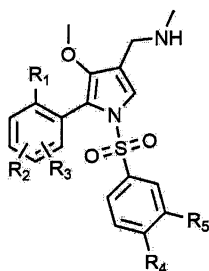
trong công thức hóa học 1, mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro hoặc halogen, với điều kiện là R_1 , R_2 và R_3 không đồng thời là hydro, và mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy, với điều kiện là R_4 và R_5 không đồng thời là hydro.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo, với điều kiện là R_1 , R_2 và R_3 không đồng thời là hydro.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy, với điều kiện là R_4 và R_5 không đồng thời là hydro.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức hóa học 1-1:

Công thức hóa học 1-1



trong công thức hóa học 1-1, R_1 đến R_5 là như được xác định trong điểm 1.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó mỗi R_1 , R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo, với điều kiện là R_1 , R_2 và R_3 không đồng thời là hydro.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó R_1 là halogen, và mỗi R_2 và

R_3 độc lập là hydro, hoặc halogen.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó R_1 là flo, và mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, flo, hoặc clo, hoặc R_1 là clo, và R_2 và R_3 là hydro.

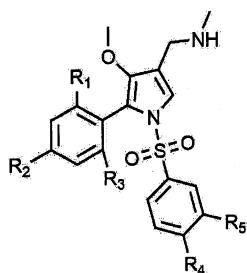
8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó mỗi R_4 và R_5 độc lập là hydro, clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy, với điều kiện là R_4 và R_5 không đồng thời là hydro.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó R_4 là halogen, và R_5 là clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy, hoặc diflometoxy, hoặc mỗi R_4 và R_5 độc lập là clo, hoặc flo.

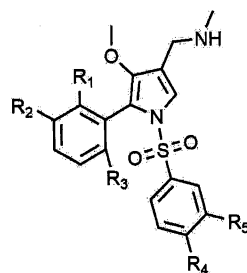
10. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó R_1 là flo, và mỗi R_2 và R_3 độc lập là hydro, hoặc flo, R_4 là hydro, và R_5 là clo, hoặc triflometyl.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm có công thức hóa học 1-2 đến 1-4:

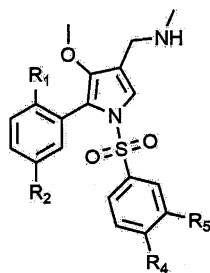
Công thức hóa học 1-2



Công thức hóa học 1-3



Công thức hóa học 1-4



trong công thức hóa học 1-2 đến 1-4, R_1 đến R_5 là như được xác định trong điểm 1.

12. Hợp chất hoặc muối được dựng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- 1) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 2) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 3) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 4) 1-(5-(2-flophenyl)-4-metoxi-1-((3-diflometoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 5) 1-(5-(2-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 6) 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 7) 1-(5-(2-flo-4-clophenyl)-4-metoxi-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 8) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 9) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 10) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 11) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-metoxiphenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;

yl)-N-methylmetanamin;

12) 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-diflometoxyphenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

13) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

14) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

15) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

16) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metylphenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

17) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-metoxyphenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

18) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

19) 1-(5-(2,6-diflophenyl)-1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

20) 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

21) 1-(5-(2-flo-6-clophenyl)-1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

22) 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

23) 1-(1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

24) 1-(1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

25) 1-(1-((3-metoxyphenyl)sulfonyl)-4-metoxy-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin;

- 26) 1-(1-((3,4-diflophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-5-(2,4,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metanamin;
- 27) 1-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 28) 1-(1-((3-clophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 29) 1-(1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxo-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 30) 1-(1-((3-metoxophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-5-(2,3,6-triflophenyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 31) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin;
- 32) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-triflometylphenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin; và
- 33) 1-(5-(2,5-diflophenyl)-1-((3-metoxophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin.

13. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó muối được dụng là muối hydroclorua hoặc muối fumarat.

14. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày - ruột do bệnh loét đường dạ dày - ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *H. pylori* gây ra, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13.

15. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5-HT hoặc thụ thể muscarin axetylcholin, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13.