(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) **1-0031047**

(51)[7] **C07D 237/04**; C07D 487/18; A61K 31/504; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61P 13/12; A61P 3/12; A61P 43/00; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/50; A61K 31/501

(13) **B**

(21) 1-2015-03782 (22) 13/03/2014
(86) PCT/JP2014/056778 13/03/2014 (87) WO 2014/142273 A1 18/09/2014
(30) 2013-051082 13/03/2013 JP; 2013-132889 25/06/2013 JP
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/01/2016 334A
(73) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543, Japan
(72) OHTAKE, Yoshihito (JP); OKAMOTO, Naoki (JP); ONO, Yoshiyuki (JP); KASHIWAGI, Hirotaka (JP); KIMBARA, Atsushi (JP); HARADA, Takeo (JP); HORI, Nobuyuki (JP); MURATA, Yoshihisa (JP); TACHIBANA, Kazutaka (JP); TANAKA, Shota (JP); NOMURA, Kenichi (JP); IDE, Mitsuaki (JP); MIZUGUCHI, Eisaku (JP); ICHIDA, Yasuhiro (JP); OHTOMO, Shuichi (JP); HORIBA, Naoshi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT DIHYDROPYRIDAZIN-3,5-DION, CHẾ PHẨM CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ VẬN CHUYỂN PHOSPHAT PHỤ THUỘC NATRI VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất dihydropyridazin-3,5-dion hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, chế phẩm ức chế vận chuyển phosphat phụ thuộc natri, và thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, chứa hợp chất nêu trên làm thành phần hoạt tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất dihydropyridazin-3,5-dion hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc, dược phẩm, chế phẩm có hoạt tính ức chế vận chuyển phosphat phụ thuộc natri, và thuốc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát và suy thận mãn tính chứa dẫn xuất dihydropyridazin-3,5-dion hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này làm thành phần hoạt tính, và phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phospho được tìm thấy ở mọi tế bào và chiếm 1% thể trọng của người. Yếu tố này đóng vai trò thiết yếu trong việc duy trì sự sống, như sự trao đổi năng lượng của tế bào. Nồng độ của phospho trong máu được xác định bằng việc hấp thụ từ đường dạ dày-ruột và sự bài tiết từ thận cũng như sự hình thành xương và tái hấp thụ xương và được điều chỉnh đến mức không đổi. Việc hấp thụ phospho trong đường dạ dày-ruột chủ yếu được thực hiện bằng chất vận chuyển phosphat phụ thuộc natri NaPi-IIb (SLC34A2) (các tài liệu phi sáng chế 1 và 2). Phospho trong máu được lọc bằng các tiểu cầu thận và được tái hấp thụ lượng cần thiết chủ yếu bởi NaPi-IIa (SLC34A1) và NaPi-IIc (SLC34A3) trong tiểu quản thận (các tài liệu phi sáng chế 1 và 3). Thận đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều chỉnh phospho *in vivo*. Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và bệnh nhân lọc máu chu kỳ bị suy giảm chức năng thận, phospho tích lũy trong cơ thể, gây ra việc tăng nồng độ phospho trong máu, tức là chứng tăng phosphat huyết.

Chứng tăng phosphat huyết dẫn đến sự vôi hóa các mô mềm. Cụ thể là, sự vôi hóa mạch máu được cho là nguyên nhân làm loạn chức năng tim, dẫn đến bệnh nhân tử vong. Chứng tăng phosphat huyết cũng dẫn đến sự tăng tiết hooc-môn tuyến cận giáp, tức là, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và gây ra

chứng thiếu xương. Vì thế, chứng tăng phosphat huyết được xem là yếu tố khó giải quyết mà làm giảm tiên lượng bệnh và QOL của các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Đối với việc điều trị chứng tăng phosphat huyết hiện nay, chất hấp thụ phospho được sử dụng cho mục đích ức chế việc hấp thụ phospho trong đường dạ dày-ruột. Các chất hấp thụ polyme phi kim loại điển hình là sevelame hydroclorua, chế phẩm muối canxi điển hình là canxi carbonat kết tủa, hoặc các chất hấp thụ có tính kim loại điển hình là lantanum carbonat được sử dụng làm chất hấp thụ phospho. Tuy nhiên, từng chất hấp thụ này được báo cáo là có các phản ứng bất lợi như rối loạn đường ruột bao gồm chứng táo bón và tiêu chảy, chứng tăng canxi huyết do tăng nồng độ canxi huyết thanh và tích tụ kim loại *in vivo*. Ngoài ra, cần tiêu thụ vài gam các chất hấp thụ này mỗi ngày và do đó đặt ra các vấn đề về việc không tuân thủ phác đồ. Bởi vậy, có nhu cầu rất lớn về phép điều trị chứng tăng phosphat huyết mới nhằm cải thiện các vấn đề của chất hấp thụ phospho hiện nay.

Sự ức chế NaPi-Iib mà đóng vai trò quan trọng trong việc hấp thụ phospho trong đường dạ dày-ruột, có thể ngăn chặn hấp thụ phospho trong đường dạ dày-ruột, như với các chất hấp thụ phospho, để làm giảm nồng độ phospho trong máu (các tài liệu phi sáng chế 2 và 4). Ngoài ra, PiT-1 (SLC20A1) và PiT-2 (SLC20A2), mà là chất vận chuyển phosphat phụ thuộc natri như NaPi-IIb, chịu trách nhiệm một phần đối với việc hấp thụ phospho trong đường dạ dày-ruột (các tài liệu phi sáng chế 1 và 6). Vì thế, hợp chất mà ức chế NaPi-IIb, PiT-1, và PiT-2 có thể được mong đợi sẽ có hiệu quả ức chế hấp thụ phospho và làm giảm nồng độ phospho trong máu mạnh hơn so với chế phẩm có hoạt tính ức chế chỉ cho NaPi-IIb. Trong khi đó, sự ngăn chặn hấp thụ phospho bằng ức chế chất vận chuyển phosphat phụ thuộc natri là dựa trên cơ chế hoạt động khác với cơ chế của chất hấp thụ phospho được sử dụng hiện nay. Vì thế, chế phẩm có hoạt tính ức chế chất vận chuyển phosphat phụ thuộc natri có thể được mong đợi sử dụng làm thuốc phòng và/hoặc điều trị mới cho chứng tăng phosphat huyết thay cho các chất hấp thụ phospho thông thường. Chế phẩm

có hoạt tính ức chế chất vận chuyển phosphat phụ thuộc natri cũng được mong đợi có tác dụng phòng và/hoặc điều trị chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát và suy thận mãn tính bằng việc làm giảm nồng độ phospho trong máu (tài liệu phi sáng chế 5). Cho đến nay, NTX1942 (tài liệu sáng chế 1) và các hợp chất được mô tả trong các tài liệu sáng chế 2 và 4 đã được báo cáo là chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb. Ngoài ra, hợp chất có khung pyridazin đã được báo cáo trong tài liệu sáng chế 3 mà đề cập về việc điều trị chứng thiếu máu, chứng thiếu máu cục bộ, và giảm oxy huyết do hoạt tính ức chế hydroxylaza HIF của hợp chất này.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Các tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO2012/006475

Tài liệu sáng chế 2: WO2011/136269

Tài liệu sáng chế 3: WO2011/048611

Tài liệu sáng chế 4: WO2013/062065

Các tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: J Pharm Sci. 2011 Sep; 100 (9): 3719-30;

Tài liệu phi sáng chế 2: J Am Soc Nephrol. 2009 Nov; 20 (11): 2348-58;

Tài liệu phi sáng chế 3: Pflugers Arch. 2004 Feb; 447(5): 763-7;

Tài liệu phi sáng chế 4: Am J Physiol Renal Physiol. 2011 Nov; 301 (5): F1105-13;

Tài liệu phi sáng chế 5: Kidney Int. 2003 Nov; 64 (5): 1653-61; và

Tài liệu phi sáng chế 6: Mol Aspects Med. 2013 Apr-Jun; 34 (2-3): 386-95.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Có nhu cầu rất lớn đối với việc phát triển phép điều trị chứng tăng phosphat huyết mới nhằm cải thiện các vấn đề của chất hấp thụ phospho hiện nay. Do vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dihydropyridazin-3,5-dion hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này hữu ích trong

việc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết.

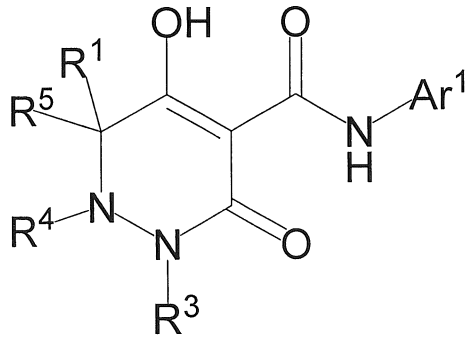
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng về các vấn đề nêu trên và cuối cùng đã hoàn thành sáng chế bởi việc phát hiện lần đầu tiên hợp chất có công thức (I) được thể hiện dưới đây, mà có cấu trúc hóa học hoàn toàn khác với chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb đã biết trong lĩnh vực này, có hiệu quả ức chế NaPi-IIb, hiệu quả ức chế PiT-1, và/hoặc hiệu quả ức chế PiT-2 vượt trội, hữu ích trong việc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, và có hiệu quả tuyệt vời làm thuốc cho các bệnh này. Cụ thể là, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các hợp chất được thể hiện dưới đây hoặc muối của nó, hoặc solvat của các hợp chất hoặc muối này.

Một phương án của sáng chế đề cập đến các hợp chất từ (1-1) đến (1-55) dưới đây:

(1-1) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này:

[Công thức 1]



(I)

trong đó R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, nhóm -C(O)$NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên; và

(3) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl mạch thẳng;

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, trong đó vòng dị vòng no này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^2;

R^3 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rh, hoặc R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

mỗi R^{37} và R^{38} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-5} alkyl và nguyên tử halogen; và/hoặc

hai hoặc nhiều phần tử thế R^2 trên vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh có thể cùng nhau tạo thành C_{1-5} alkylen mà liên kết với các nguyên tử vòng mà liên kết với chúng;

mỗi Rh độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, và nhóm $-(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ alkoxy, trong đó a là số nguyên được chọn từ 2 đến 4, và b là số nguyên được chọn từ 1 đến 4;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Rf độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, carboxy, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg;

mỗi Rg độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkynyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và xyano;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy),

C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ (trong đó q1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và q2 là số nguyên được chọn từ 2 đến 6), nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ (trong đó r1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và r2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ (trong đó mỗi s1 và s2 độc lập một số nguyên được chọn từ 2 đến 4), nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ (trong đó y1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và y2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

mỗi trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tuỳ ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm $-SF_5$, xyano, hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10

cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14};

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, oxo, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm $-NR^{27}R^{28}$, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$, C_{1-4} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng (C_{1-4} alkoxy)carbonyl;

mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{39} là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy;

R^{40} là nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy, ((C_{1-4} alkoxy)carbonyl)C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế hydroxy, nhóm $-(CH_2)_u-NR^{55}R^{56}$ (trong đó u là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ (trong đó v1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và v2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), nhóm $-(CH_2)_w-SO_3H$ (trong đó w là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ (trong đó x1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và x2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nhóm $-(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58}R^{59}$ (trong đó mỗi t1 và t2 độc lập là số nguyên được chọn từ 1 đến 3);

R^{41} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{42} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl;

R^{43} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{44} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc

R^{43} và R^{44} cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành morpholino;

R^{45} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{46} là C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

R^{47} là C_{1-3} alkyl;

R^{48} là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl;

R^{49} là nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{50} là -$(CH_2)_z$-$NR^{60}R^{61}$ (z là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, R^{60} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl, và R^{61} là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl, hoặc R^{60} và R^{61} cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành morpholino);

R^{51} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{52} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{53} và R^{54} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{55} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{56} là (C_{1-4} alkyl)carbonyl;

R^{57} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{58} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl; và

R^{59} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy.

(1-2) Hợp chất theo mục (1-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm -$(O(CH_2)_o)_p$-OH (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và nhóm -$NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo,

nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy); và

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-6} alkoxy.

(1-3) Hợp chất theo mục (1-1) hoặc (1-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh trong định nghĩa của Ra là heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh;

heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh trong định nghĩa của R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} và R^{15} là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh; và

heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh trong định nghĩa của R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} và R^{15} là heteroaryl có từ 5-6 cạnh.

(1-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là C_{1-5} alkoxy tuỳ ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm $-SF_5$; và

Rd là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(1-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl được thế tuỳ ý bằng C_{1-4} alkoxy), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-NR^{51}R^{52}$;

R^{10} là carboxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

R^{11} là hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm $–NR^{39}R^{40}$;

R^{12} là nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholinyl, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

R^{13} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(1-6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ carboxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^{13} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(1-7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, [HO-(($CH_2)_oO)_p$]C_{1-6} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và (di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $–NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-

amino]C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino] C_{1-4} alkoxy, (pyridinyl)C_{1-4} alkoxy, (pyrimidinyl)C_{1-4} alkoxy, (1,2,4-triazolyl) C_{1-4}alkoxy, [N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$, (carboxy)$C_{2-6}$ alkynyl, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-(($CH_2)_oO)_p$] C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{2-6} alkynyl, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, (morpholino)C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nitơ có từ 4 đến 6 cạnh chứa heteroxycloalkyloxy (nitơ chứa gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl).

(1-8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy (gốc morpholino tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl), (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (pyrolidinyl)C_{1-4} alkoxy (gốc pyrolidinyl tùy ý được thế

bằng (C_{1-3} alkyl)C_{1-4} alkoxy), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH($(CH_2)_{v1}COOR^{57}$)-$(CH_2)_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxetanyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-$C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

(1-9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-8) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

(1-10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-9) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là metyl được thế bằng Re.

(1-11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(1-12) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-11) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(1-13) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-6), và (1-10) đến (1-12) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này,

trong đó Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen hoặc C_{1-3} alkoxy;

Rj là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng optionally C_{1-4} alkoxy-substituted C_{1-4} alkyl), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$.

(1-14) Hợp chất theo (1-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng optionally C_{1-4} alkoxy-substituted C_{1-4} alkyl), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$;

R^{10} là carboxy, hydroxy, morpholinyl, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

R^{11} là hydroxy, carboxy, morpholinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^{12} là nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ, hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$,

trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholinyl, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

R^{13} là morpholinyl; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(1-15) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-6) và (1-10) đến (1-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này,

trong đó Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen hoặc C_{1-3} alkoxy;

Rj là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, hoặc C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}.

(1-16) Hợp chất theo (1-14) hoặc (1-15) hoặc muối của nó, hoặc solvat

của hợp chất hoặc muối này,

trong đó Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, hoặc C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, morpholinyl, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, morpholinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, pyridinyl, pyroryl, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^{13} là morpholinyl; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(1-17) Hợp chất theo (1-13) hoặc (1-14) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rk là nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{1-6} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy (gốc heteroxycloalkyl chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc N, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (gốc alkoxy tùy

ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và (di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH($(CH_2)_{v1}COOR^{57}$)-$(CH_2)_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (pyridinyl)C_{1-4} alkoxy, (pyrimidinyl)C_{1-4} alkoxy, (1,2,4-triazolyl)C_{1-4} alkoxy, [N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkoxy (C_{1-3} alkyl))amino]C_{1-6} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4} alkyl)carbonyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4} alkyl)carbonyl-amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-C(O)$NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-C(O)R^{46}, nhóm -C(O)$NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, nhóm -$NR^{49}R^{50}$, nhóm -$(O(CH_2)_{y1})_{y2}$-O-CH_2-C(O)$NR^{51}R^{52}$, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, (morpholino)C_{1-4} alkylthio, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nitơ có từ 3 đến 6 cạnh chứa heteroxycloalkyloxy (nitơ chứa gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl).

(1-18) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục (1-13), (1-14) và (1-17) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy,

(C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (pyrolidinyl)C_{1-4} alkoxy (gốc pyrolidinyl được thế bằng (C_{1-3} alkyl)C_{1-4} alkoxy), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH($(CH_2)_{v1}COOR^{57}$)-$(CH_2)_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxetanyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-C(O)$NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

(1-19) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-13) đến (1-18) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

(1-20) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-19) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này,
trong đó R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc phenyl; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành

vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên; và

(3) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl mạch thẳng;

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh.

(1-21) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3), (1-10) đến (1-12), và (1-20) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 được định nghĩa theo mục (1) hoặc (2) dưới đây:

(1) R^1 được chọn từ C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy), nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy),

(C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và -C(O)$NR^{53}R^{54}$;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, nhóm -$SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

(1-22) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3), (1-5) đến (1-7), (1-10) đến (1-12), (1-20), và (1-21) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy (gốc C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-6} alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4}alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và (di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH((CH_2)$_{v1}$$COOR^{57}$)-($CH_2$)$_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino] C_{1-4} alkoxy, (1,2,4-triazolyl)C_{1-4}alkoxy, [N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3}

alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-$C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-$C(O)R^{46}$, nhóm -$C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, nhóm -$NR^{49}R^{50}$, nhóm -$(O(CH_2)_{y1})_{y2}$-O-CH_2-$C(O)NR^{51}R^{52}$, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo), [N-((C_{1-3}alkoxy)C_{1-4}alkyl-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{2-6}alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nitơ có từ 4 đến 6 cạnh chứa heteroxycloalkyloxy (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl).

(1-23) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3), (1-10) đến (1-13), (1-20), và (1-21) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen;

Rj là nguyên tử halogen; và

Rk là nguyên tử halogen, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh (gốc heteroxycloalkyl bao gồm một nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy), C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế R^{11}, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế R^{12}, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-$C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-$C(O)R^{46}$, nhóm -$C(O)NR^{47}R^{48}$, nhóm -$NR^{49}R^{50}$, hoặc nhóm -$(O(CH_2)_{y1})_{y2}$-O-CH_2-$C(O)NR^{51}R^{52}$.

(1-24) Hợp chất theo mục (1-21) hoặc (1-23) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^{11} là morpholino;

R^{12} được chọn từ heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh mà chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, (C_{1-4}alkoxy)C_{1-6}alkoxy hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$.

(1-25) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-13), (1-14), (1-17) và (1-23) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này,
trong đó Rk là [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy (gốc C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-6} alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy (gốc heteroxycloalkyl bao gồm một đến ba nguyên tử khác loại mà được chọn từ O hoặc N và tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và (di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino] C_{1-4} alkoxy, (1,2,4-triazolyl)C_{1-4} alkoxy, [N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkyl))amino]C_{1-6} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4} alkyl)carbonyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4} alkyl)carbonyl-amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-$

$C(O)NR^{51}R^{52}$, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo (gốc heteroxycloalkyl bao gồm một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O và N), [N-((C_{1-3}alkoxy)C_{1-4}alkyl-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{2-6}alkynyl, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nitơ có từ 4 đến 6 cạnh chứa heteroxycloalkyloxy (nitơ chứa gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl).

(1-26) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3), (1-5), (1-7), (1-8), (1-10) đến (1-20), và (1-21) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 được định nghĩa theo mục (1) hoặc (2) dưới đây:

(1) R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế R^{12};

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và $-NR^{39}R^{40}$;

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế C_{1-6} alkoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng

một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

(1-27) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-26) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(1-28) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-12), (1-20), (1-21), (1-23), (1-26) và (1-27) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^4 là C_{1-4} alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

Ar^1 là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử

thế R^{14}.

(1-29) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-4), (1-10) đến (1-17), (1-20), (1-21), (1-23), và (1-26) đến (1-28) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen;

Rj là nguyên tử halogen; và

Rk là hydroxy, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng phần tử thế R^{11}, hoặc C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng phần tử thế R^{12}.

(1-30) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-26) đến (1-29) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino] và [N,N-di(C_{1-3}alkyl)amino].

(1-31) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-26) đến (1-30) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl, và [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino].

(1-32) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-31) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa, và R^4 là C_{1-4} alkyl.

(1-33) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-3), (1-5), (1-6), (1-10) đến (1-12) và (1-20) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa;

R^4 là C_{1-4} alkyl;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12};

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và $-NR^{39}R^{40}$;

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkylthio.

(1-34) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-33) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(1-35) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-34) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(1-36) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-35) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Ra được chọn từ nguyên tử halogen, (morpholino)C_{1-4}alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy.

(1-37) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-5), (1-

10) đến (1-16), (1-20), và (1-33) đến (1-36) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

mỗi Ri và Rj độc lập là nguyên tử halogen; và

Rk là C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}.

(1-38) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-13) đến (1-18), (1-20), (1-25), (1-29) và (1-37) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rk là nguyên tử halogen, (morpholino)C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy.

(1-39) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-6), (1-10) đến (1-16), (1-20) đến (1-23), (1-26), (1-33) đến (1-35), (1-37) và (1-38) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là phenyl hoặc pyridinyl;

Rd là pyridinyl hoặc pyrimidinyl;

R^{12} được chọn từ morpholinyl, [N-(2-(metoxy)etyl)-N-(metyl)amiono], [N,N-dimetylamino].

(1-40) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-39) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, metyl hoặc triflometyl;

Rd là nguyên tử halogen, triflometyl, phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế R^{14} và heteroaryl có từ 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế R^{14}, trong đó heteroaryl bao gồm một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N.

(1-41) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-40) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

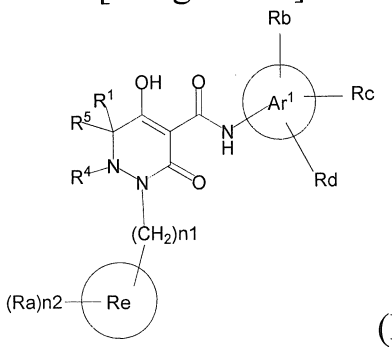
mỗi R^{14} được chọn từ metyl, triflometyl, xyano, nitro, nguyên tử halogen, metoxy, etoxy, trimetoxy, metylthio, metoxycarbonyl và dimetylaminosulfonyl.

(1-42) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-41) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó
mỗi R^{14} được chọn từ metyl, triflometyl, xyano, nguyên tử clo và metylthio.

(1-43) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-42) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó
Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N, trong đó phenyl và heteroaryl được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd.

(1-44) hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-11), (1-20) đến (1-22), (1-24), (1-26) đến (1-28), (1-30) đến (1-36), và (1-39) đến (1-43) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó hợp chất có công thức (I-c);

[Công thức 2]



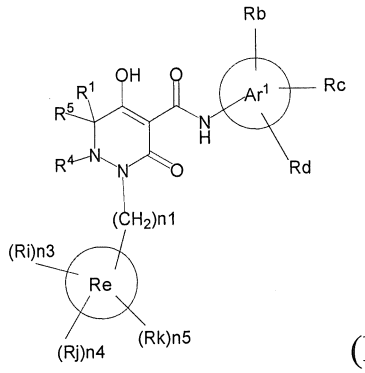
(I-c)

trong đó, n1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, n2 là số nguyên được chọn từ 0 hoặc lớn hơn, R^1, R^4, R^5, Ar^1, Ra, Rb, Rc, Rd, Re là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-11), (1-20) đến (1-22), (1-24), (1-26) đến (1-28), (1-30) đến (1-36), và (1-39) đến (1-43).

(1-45) Hợp chất theo mục (1-44) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó n1 là 1 và n2 là 3.

(1-46) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-13) đến (1-20), (1-23) đến (1-25), (1-29) đến (1-32) và (1-37) đến (1-43) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó hợp chất có công thức (I-d);

[Công thức 3]



(I-d)

trong đó n1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, n3, n4 và n5 là số nguyên độc lập được chọn từ 0 hoặc 1, với điều kiện là ít nhất một trong số n3, n4 và n5 là 1, R^1, R^4, R^5, Ar^1, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Ri, Rj, và Rk là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1-13) đến (1-20), (1-23) đến (1-25), (1-29) đến (1-32), và (1-37) đến (1-43).

(1-47) Hợp chất theo mục (1-46) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó n1 là1.

(1-48) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-47) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là 4-(triflometyl)-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, hoặc 4-clo-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl.

(1-49) Hợp chất được chọn từ:

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-[2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

axit 6-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hex-5-ynoic;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(3-morpholin-4-ylprop-1-ynyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]propoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]hexoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-

hydroxy-2-metyl-6-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit 4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butanoic;

axit 5-[2,3-[diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-

(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]pentanoic;

axit 6-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]hexanoic;

axit 7-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]heptanoic;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[(2S)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit (2S)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]butandioic;

axit 3-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]pentandioic;

6-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[metyl(oxetan-3-yl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-(4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-

hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[4-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-4-oxobutoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic; và

axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic

hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

(1-50) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này để sử dụng trong việc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính.

(1-51) Chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

(1-52) Chế phẩm có hoạt tính ức chế PiT-1 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất

hoặc muối này.

(1-53) Chế phẩm có hoạt tính ức chế PiT-2 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

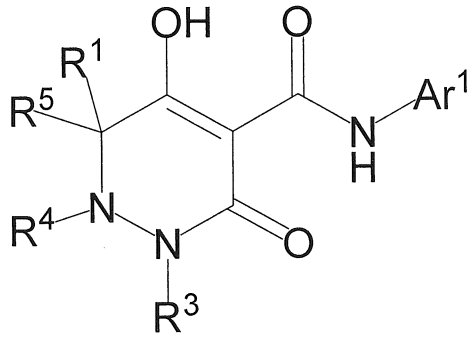
(1-54) Thuốc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này làm thành phần hoạt tính.

(1-55) Phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-49) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này cho bệnh nhân.

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất (2-1) đến (2-26) dưới đây:

(2-1) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này:

[Công thức 4]



(I)

trong đó R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, nhóm $-C(O)NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl,

hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên; và

(3) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl mạch thẳng;

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, trong đó vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^2;

R^3 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rh hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

mỗi R^{37} và R^{38} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-5} alkyl và nguyên tử halogen; và/hoặc

hai hoặc nhiều phần tử thế R^2 trên vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh có thể cùng tạo thành C_{1-5} alkylen liên kết với các nguyên tử vòng mà liên kết với chúng;

mỗi Rh độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, và nhóm $-(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ alkoxy (trong đó a là số nguyên được chọn từ 2 đến 4, và b là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Rf độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, carboxy, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg;

mỗi Rg độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkynyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và xyano;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy);

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm $-SF_5$, xyano, hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14};

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, oxo, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm $-NR^{27}R^{28}$, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$, C_{1-4} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế (C_{1-4} alkoxy)carbonyl;

mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl; và

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế C_{1-6} alkoxy.

(2-2) Hợp chất theo mục (2-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là C_{1-5} alkoxy tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm $-SF_5$; và

Rd là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(2-3) Hợp chất theo mục (2-1) hoặc (2-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ carboxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm

$-NR^{39}R^{40}$;

R^{13} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(2-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (oxetanyl)C_{1-4} alkyl, [HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{1-6} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, (oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkoxy, (pyridinyl)C_{1-4} alkoxy, (pyrimidinyl)C_{1-4} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, (oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl, (pyrolidino)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, (morpholino)C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, và oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh.

(2-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều nhóm hydroxy, [HO-((CH$_2$)$_o$O)$_p$]C$_{2-8}$ alkynyl, (C$_{1-6}$ alkoxy)C$_{2-8}$ alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và (C$_{1-3}$ alkoxy)carbonyl.

(2-6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là metyl được thế bằng Re.

(2-7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(2-8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(2-9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1), (2-4) và (2-6) đến (2-8) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen hoặc C$_{1-3}$ alkoxy;

Rj là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C$_{1-4}$ alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C$_{1-10}$ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C$_{2-10}$ alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C$_{2-10}$ alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C$_{1-8}$ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, hoặc C$_{1-4}$ alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}.

(2-10) Hợp chất theo (2-9) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, C$_{1-6}$ alkyl, (carboxy)C$_{1-8}$ alkyl, (C$_{1-6}$ alkoxy)C$_{1-8}$ alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C$_{1-3}$ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C$_{1-3}$ alkoxy)C$_{1-4}$ alkyl)-N-(C$_{1-3}$ alkyl)amino]C$_{1-4}$ alkoxy, (morpholino)C$_{1-6}$

alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

(2-11) Hợp chất theo mục (2-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 được định nghĩa theo mục (1) hoặc (2) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, -C(O)$NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12};

mỗi R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế và nhóm -$NR^{39}R^{40}$, trong đó mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy);

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$, và C_{1-4} alkylthio.

(2-12) Hợp chất theo mục (2-11) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

(2-13) Hợp chất theo mục (2-1) và (2-11) bất kỳ hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 được định nghĩa theo mục (1) hoặc (2) dưới đây:

(1) R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế R^{12};

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và $-NR^{39}R^{40}$;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ

Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

(2-14) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-11) đến (2-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(2-15) Hợp chất theo (2-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

Ar^1 là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

nguyên tử halogen, phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(2-16) Hợp chất theo mục (2-15) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl và [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino].

(2-17) Hợp chất theo mục (2-11) hoặc (2-12) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl, thiomorpholinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonanyl, piperazinyl, piperidyl, và [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino].

(2-18) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-17) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro, và mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-5} carboxyclic bão hòa, và R^4 là C_{1-6} alkyl; và

(3) R^1 là C_{1-6} alkyl mạch thẳng, và

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng pyrolidin;

R^3 là benzyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (morpholino)C_{2-6} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino]etoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc pyrimidyl, trong đó mỗi trong số các nhóm này được thế bằng một đến ba nhóm mà mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử

halogen, triflometyl, pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và pyrimidyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ metyl, xyano, triflometyl, và metylthio.

(2-19) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-18) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Ar^1 là 4-(triflometyl)-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, hoặc 4-clo-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl.

(2-20) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-19) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa;

R^4 là C_{1-4} alkyl;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12};

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy

ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkylthio.

(2-21) Hợp chất theo mục (2-20) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd được chọn từ nguyên tử halogen và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(2-22) Hợp chất theo mục (2-1), (2-20) và (2-21) bất kỳ hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

mỗi Ri và Rj độc lập là nguyên tử halogen; và

Rk là C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}.

(2-23) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-20) đến (2-22) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl, trong đó nhóm benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra.

(2-24) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-20) đến (2-23) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

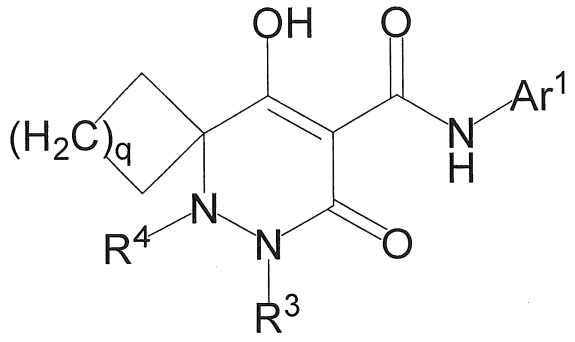
Ar^1 là phenyl hoặc pyridinyl;

Rd là pyridinyl hoặc pyrimidinyl; và

R^{12} là morpholinyl hoặc [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino].

(2-25) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-24) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó hợp chất có công thức I-a:

[Công thức 5]



(I-a)

trong đó q là số nguyên được chọn từ 0 đến 3, và R^3, R^4, và Ar^1 là như được định nghĩa ở trên theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-24).

(2-26) Hợp chất được chọn từ:

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-[2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

Axit 6-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hex-5-ynoic;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(3-morpholin-4-ylprop-1-ynyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]propoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]butoxy]-2,3-

diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]hexoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit; và

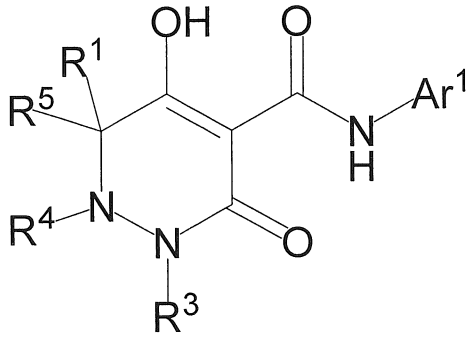
7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất từ (3-1) đến (3-13):

(3-1) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó hoặc solvat của hợp chất hoặc muối:

[Công thức 6]



(I)

trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, -C(O)$NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng có thể tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, trong đó vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^2;

R^3 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rh, hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

mỗi R^{37} và R^{38} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ C_{1-5} alkyl và nguyên tử halogen; và/hoặc

hai hoặc nhiều phần tử thế R^2 trên vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh có thể cùng tạo thành C_{1-5} alkylen liên kết với các nguyên tử vòng mà chúng liên kết ;

mỗi Rh độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, và -$(O(CH_2)_a)_b$-C_{1-4} alkoxy (trong đó a là số nguyên được chọn từ 2 đến 4, và b là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Rf độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, carboxy, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg;

mỗi Rg độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkynyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và xyano;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử

thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi phần tử thế R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy);

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm $-SF_5$, xyano, hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14};

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, oxo, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, $-NR^{27}R^{28}$, $-SO_2NR^{35}R^{36}$, C_{1-4} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế (C_{1-4} alkoxy)carbonyl; và

mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl.

(3-2) Hợp chất theo mục (3-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^1 là C_{1-10} alkyl.

(3-3) Hợp chất theo mục (3-1) hoặc (3-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là C_{1-5} alkoxy tùy ý được thế C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm $-SF_5$; và

Rd được chọn từ xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(3-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (3-1) đến (3-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có 5 hoặc 6 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R^{13} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

(3-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (3-1) đến (3-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 được chọn từ C_{1-4} alkyl;

R^3 được chọn từ C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re được chọn từ C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế R^{12};

R^4 được chọn từ C_{1-4} alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-4} alkyl; hoặc

R^1, R^4, và R^5, R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa, hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ và nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh;

Ar^1 là C_{6-10} aryl, trong đó nhóm aryl được thế bằng hai phần tử thế được chọn từ Rc và Rd;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

Rd là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14};

R^{12} là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh; và

R^{14} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

(3-6) Hợp chất theo (3-1) hoặc (3-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12};

mỗi R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, trong đó mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy);

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, -C(O)$NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng có thể tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa;

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý đượ thế C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, -$SO_2NR^{35}R^{36}$, và C_{1-4} alkylthio.

(3-7) Hợp chất theo mục (3-1), (3-2), và (3-6) bất kỳ hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế R^{12};

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10

cạnh;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế nguyên tử halogen hoặc C_{6-10} aryl;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng có thể tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa;

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

(3-8) Hợp chất theo mục (3-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(3-9) Hợp chất theo mục (3-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là morpholinyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý hoặc phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

Ar^1 là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl,

pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(3-10) Hợp chất theo mục (3-6) hoặc (3-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{10}, R^{11}, và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl, thiomorpholinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonanyl, piperazinyl, và piperidyl.

(3-11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (3-1) đến (3-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen.

(3-12) Hợp chất theo mục (3-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là C_{1-6} alkyl, và R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng pyrolidin; hoặc

R^1 là nguyên tử hydro, và mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl; hoặc

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-5} carboxyclic bão hòa, và R^4 là C_{1-6} alkyl;

R^3 là benzyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (morpholino)C_{2-6} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, và (C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

Ar^1 là phenyl hoặc pyrimidyl, trong đó mỗi trong số các nhóm này được thế bằng một đến ba nhóm, mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, triflometyl, pyridinyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và pyrimidyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ metyl, xyano, triflometyl, và metylthio.

(3-13) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (3-1) đến (3-11) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Ar^1 là 4-(triflometyl)-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, hoặc 4-clo-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này để sử dụng trong việc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

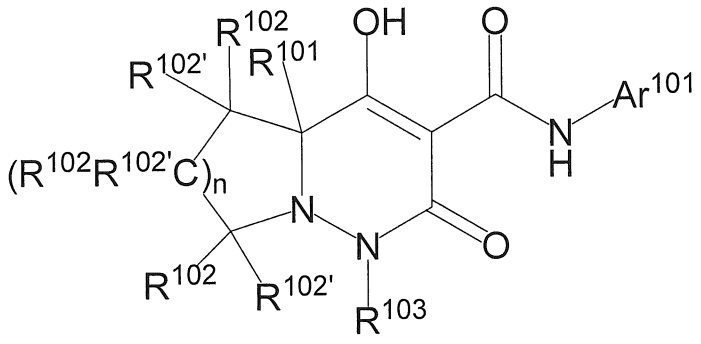
Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến thuốc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này làm thành phần hoạt tính.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (2-1) đến (2-26) và (3-1) đến (3-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này cho bệnh nhân.

Theo một phương án của hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, hợp chất (4-1) dưới đây được đề cập:

(4-1) Hợp chất có công thức (II) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này:

[Công thức 7]



(II)

trong đó R^{101} được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-10} alkyl mạch thẳng;

R^{102} có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-5} alkyl, và nguyên tử halogen; hoặc

hai gốc R^{102} liên kết với các nguyên tử cacbon khác nhau có thể cùng tạo thành C_{1-5} alkylen mà liên kết với các nguyên tử cacbon;

$R^{102'}$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng độc lập

được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-5} alkyl, và nguyên tử halogen;

n là số nguyên được chọn từ 1 đến 4;

R^{103} là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rw hoặc C_{1-4} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rx;

mỗi Rw độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, và nhóm -$(O(CH_2)_a)_b$-C_{1-4} alkoxy (trong đó a là số nguyên được chọn từ 2 đến 4, và b là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

mỗi Rx độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry;

mỗi Ry độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{110}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{115}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{111}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{112}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{113};

mỗi R^{110}, R^{111}, R^{112}, R^{113}, và R^{115} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm -$(O(CH_2)_o)_p$-OH (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Ar^{101} là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl và các nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rz^1, Rz^2, và Rz^3;

mỗi Rz^1, Rz^2, và Rz^3 độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm -SF_5, xyano, hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, C_{6-10} aryl tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}; và

mỗi R^{114} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm $-NR^{127}R^{128}$ (trong đó mỗi R^{127} và R^{128} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tuỳ ý thế (C_{1-4} alkoxy)carbonyl), nhóm $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (trong đó mỗi R^{135} và R^{136} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl), C_{1-4} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất từ (4-2) đến (4-12) được thể hiện bằng công thức (II).

(4-2) Hợp chất theo (4-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rz^1 là C_{1-5} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rz^2 là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và nhóm $-SF_5$; và

Rz^3 là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}.

(4-3) Hợp chất theo mục (4-1) hoặc (4-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rz^3 là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, trong đó pheny và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng một hoặc hai phần tử thế R^{114}.

(4-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^{101} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{102} có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn

từ nguyên tử hydro, C_{1-3} alkyl, và nguyên tử halogen;

$R^{102'}$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-3} alkyl, và nguyên tử halogen;

n là số nguyên được chọn từ 1 đến 3;

Rx độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry;

Ry độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{110}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{111}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{112}, và C_{1-3} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{113};

R^{110} độc lập được chọn từ carboxyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4);

R^{111} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

R^{112} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^{113} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

Rz^1 được chọn từ C_{1-4} alkoxy tuỳ ý được thế C_{1-3} alkoxy và nguyên tử halogen; và

R^{114} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm -$NR^{127}R^{128}$ (trong đó mỗi R^{127} và R^{128} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế (C_{1-3} alkoxy)carbonyl), nhóm -$SO_2NR^{135}R^{136}$ (trong đó mỗi R^{135} và R^{136} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh.

(4-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rx là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry.

(4-6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^{101} là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng Rz^1, Rz^2, và/hoặc Rz^3;

Rz^1 là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý C_{1-3} alkoxy;

Rz^2 là nguyên tử halogen hoặc C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rz^3 là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}.

(4-7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^{101} là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rz^1, Rz^2, và Rz^3;

Rz^1 là nguyên tử halogen;

Rz^2 được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và nhóm -SF_5; và

Rz^3 là xyano, hydroxy, hoặc nguyên tử halogen.

(4-8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rz^3 là phenyl,

thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc quinolinyl, trong đó các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}.

(4-9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-8) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{114} độc lập được chọn từ nguyên tử haologen, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm $-NR^{127}R^{128}$ (mỗi R^{127} và R^{128} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng (C_{1-4} alkoxy)carbonyl), nhóm $-SO_2NR^{135}R^{136}$ (mỗi R^{135} và R^{136} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, và C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

(4-10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-9) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^{101} là C_{1-6} alkyl mạch thẳng.

(4-11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^{102} và $R^{102'}$ là nguyên tử hydro.

(4-12) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-11) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^{101} là C_{1-6} alkyl mạch thẳng;

R^{102} và $R^{102'}$ là nguyên tử hydro;

R^{103} là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng Rx;

Rx là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry;

mỗi Ry độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng R^{112};

R^{112} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh;

Ar^{101} là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rz^1, Rz^2, và Rz^3;

Rz^1 là C_{1-4} alkoxy tuỳ ý được thế C_{1-3} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rz^2 là nguyên tử halogen hoặc C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen;

Rz^3 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{114}; và

mỗi R^{114} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

(4-13) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rz^3 được thế bằng một hoặc hai phần tử thế R^{114}.

(4-14) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-13) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{110}, R^{111}, R^{112}, R^{113}, và R^{115} độc lập được chọn từ tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, morpholinyl, xyclopentyl, và pyridinyl.

(4-15) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-14) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^{103} là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ry trên vòng benzen.

(4-16) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-15) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^{103} là benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ry trên vòng benzen.

(4-17) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-16) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó một đến ba phần tử thế Ry là một phần tử thế được chọn từ Ri', Rj', và Rk', hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri' và Rj', R'i và Rk', và Rj' và Rk', hoặc ba phần tử thế Ri', Rj', và Rk';

Ri' là nguyên tử halogen hoặc C_{1-3} alkoxy;

Rj' là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk' là hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl, (alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng oxo), C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy được thế

bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy, (pyridinyl)C_{1-4} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy (C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{2-8} alkynyl tuỳ ý được thế hydroxy, (C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl (xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy), [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl (alkoxy này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (morpholino)C_{1-4} alkylthio, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất từ (5-1) đến (5-12) được thể hiện bằng công thức (I):

(5-1) Hợp chất theo (1-1), (2-1) hoặc (3-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl mạch thẳng; và

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, trong đó vòng dị vòng no tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^2.

(5-2) Hợp chất theo mục (5-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là C_{1-5} alkoxy tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen; và/hoặc

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm -SF_5; và/hoặc

Rd là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(5-3) Hợp chất theo mục (5-1) hoặc (5-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl mạch thẳng;

R^2 có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn

từ C_{1-3} alkyl và nguyên tử halogen;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-3} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ carboxyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm -$(O(CH_2)_o)_p$-OH (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4);

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm -$(O(CH_2)_o)_p$-OH (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{13} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

Rb là C_{1-4} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-3} alkoxy hoặc nguyên tử halogen; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm -$NR^{27}R^{28}$ (trong đó mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tuỳ ý thế (C_{1-3} alkoxy)carbonyl), nhóm -$SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl), C_{1-3} alkylthio, và

heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh.

(5-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Re được chọn từ C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra.

(5-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng Rb, Rc, và/hoặc Rd;

Rb là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-3} alkoxy; và/hoặc

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và/hoặc

Rd là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(5-6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm $-SF_5$; và

Rd là xyano, hydroxy, hoặc nguyên tử halogen.

(5-7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rd là phenyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc quinolinyl, trong đó mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

(5-8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-7) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl

mạch thẳng.

(5-9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-8) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^2 là nguyên tử hydro.

(5-10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-9) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 là C_{1-6} alkyl mạch thẳng;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-8} alkoxy tuỳ ý được thế R^{12};

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là C_{1-4} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-3} alkoxy và nguyên tử halogen; và/hoặc

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và/hoặc

Rd là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

(5-11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, morpholinyl, xyclopentyl, và pyridinyl.

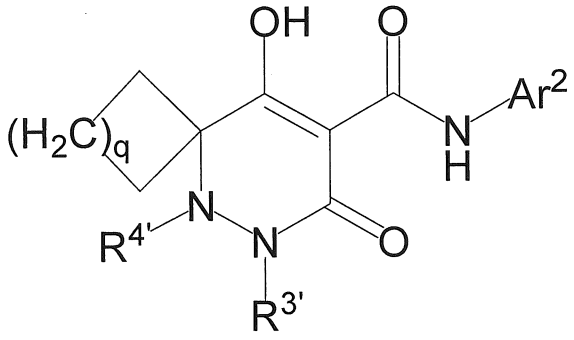
(5-12) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (5-1) đến (5-11) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra trên vòng benzen.

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất từ (6-1) đến

(6-10) dưới đây được thể hiện bằng công thức (I):

(6-1) Hợp chất có công thức I-b hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này:

[Công thức 8]



(I-b)

trong đó

$R^{4'}$ được chọn từ C_{1-4} alkyl;

q là số nguyên được chọn từ 0 đến 3;

$R^{3'}$ được chọn từ C_{1-4} alkyl được thế bằng Re';

Re' là C_{6-10} aryl, trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{12'}$, heteroxycloalkyloxy có từ 4 đến 6 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tuỳ ý thế C_{1-4} alkoxy), nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41'}R^{42'}$ (trong đó q1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và q2 là số nguyên được chọn từ 2 đến 6), nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43'}R^{44'}$ (trong đó r1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và r2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45'}-C(O)R^{46'}$ (trong đó mỗi s1 và s2 độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), nhóm $-C(O)NR^{47'}R^{48'}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49'}R^{50'}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51'}R^{52'}$ (trong đó y1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và y2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

mỗi $R^{12'}$ độc lập được chọn từ (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm $-NR^{39'}R^{40'}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và -C(O)$NR^{53'}R^{54'}$;

$R^{39'}$ được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl tuỳ ý thế C_{1-6} alkoxy;

$R^{40'}$ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl tuỳ ý thế C_{1-6} alkoxy, ((C_{1-4} alkoxy)carbonyl)C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl thế hydroxy, nhóm -$(CH_2)_u$-$NR^{55'}R^{56'}$ (trong đó u là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm -CH(($(CH_2)_{v1}COOR^{57'}$)-$(CH2)_{v2}$-$COOR^{57'}$ (trong đó v1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và v2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), nhóm -$(CH_2)_w$-SO_3H (trong đó w là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm -$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H (trong đó x1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và x2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, và nhóm -$(CH_2)_{t1}$-O-$(CH_2)_{t2}$-C(O)$NR^{58'}R^{59'}$ (trong đó mỗi t1 và t2 độc lập là số nguyên được chọn từ 1 đến 3);

$R^{41'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

$R^{42'}$ là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl:

$R^{43'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

$R^{44'}$ là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, trong đó

$R^{43'}$ và $R^{44'}$ cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành morpholino;

$R^{45'}$ là nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl;

$R^{46'}$ là C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

$R^{47'}$ là C_{1-3} alkyl;

$R^{48'}$ là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl;

$R^{49'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

$R^{50'}$ là -$(CH_2)_z$-$NR^{60'}R^{61'}$ (z là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, $R^{60'}$ là nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl, và $R^{61'}$ là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl, hoặc $R^{60'}$ và $R^{61'}$ cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành morpholino);

$R^{51'}$ là nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

$R^{52'}$ là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi $R^{53'}$ và $R^{54'}$ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

$R^{55'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

$R^{56'}$ là (C_{1-4} alkyl)carbonyl;

$R^{57'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

$R^{58'}$ là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

$R^{59'}$ là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

Ar^2 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb', Rc', và Rd';

mỗi Rb', Rc', và Rd' độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tùy ý thế C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{14'}$; và

mỗi $R^{14'}$ độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkylthio.

(6-2) Hợp chất theo mục (6-1) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

$R^{4'}$ là C_{1-4} alkyl;

q là số nguyên được chọn từ 0 đến 3;

$R^{3'}$ là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re';

Re' là C_{6-10} aryl, trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế mà mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{12'}$;

mỗi $R^{12'}$ độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và nhóm $-NR^{39'}R^{40'}$;

mỗi $R^{39'}$ và $R^{40'}$ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý thế C_{1-4} alkoxy;

Ar^2 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb', Rc', và Rd';

mỗi Rb', Rc', và Rd' độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl

tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{14'}$; và

mỗi $R^{14'}$ độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkylthio.

(6-3) Hợp chất theo (6-1) hoặc (6-2) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb' là nguyên tử halogen;

Rc' là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd' là nguyên tử halogen hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{14'}$.

(6-4) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó $R^{3'}$ là benzyl, trong đó phenyl trong nhóm benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{12'}$.

(6-5) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-4) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Re' là phenyl, trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ Ri', Rj', và Rk', hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri' và Rj', Ri' và Rk', và Rj' và Rk', hoặc ba phần tử thế Ri', Rj', và Rk';

mỗi Ri' và Rj' độc lập là nguyên tử halogen; và

Rk' là C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế $R^{12'}$.

(6-6) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-5) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^2 là phenyl hoặc pyridinyl;

Rd' là pyridinyl hoặc pyrimidinyl; và

$R^{12'}$ là morpholinyl hoặc $–NR^{39'}R^{40'}$.

(6-7) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó $R^{12'}$ được chọn

từ morpholinyl, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}alkyl)amino], và [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino].

(6-8) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-3) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Ra được chọn từ nguyên tử halogen, (morpholino)C_{1-4}alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, và [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy.

(6-9) Hợp chất theo mục (6-5) hoặc (6-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Rk được chọn từ (morpholino)C_{1-4}alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, và [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy.

(6-10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (6-1) đến (6-6) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó $R^{12'}$ là nhóm $-NR^{39'}R^{40'}$.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này để sử dụng trong việc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến thuốc phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến

cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này làm thành phần hoạt tính.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh được chọn từ chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, và suy thận mãn tính, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này cho bệnh nhân.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất, muối của nó hoặc solvat của hợp chất hoặc muối có hiệu quả ức chế NaPi-IIb tuyệt vời, hiệu quả ức chế PiT-1, hoặc hiệu quả ức chế PiT-2, và hữu ích làm thuốc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết. Ngoài ra, hợp chất, muối của nó hoặc solvat của hợp chất hoặc muối hữu ích làm thuốc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, hoặc suy thận mãn tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, phương pháp điều chế hợp chất, và thuốc chứa hợp chất này sẽ được mô tả dưới đây.

Định nghĩa

Theo sáng chế, “nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iôt, và tương tự. Theo sáng chế, các ví dụ được ưu tiên của nguyên tử halogen được sử dụng làm phần tử thế cho aryl, heteroaryl, v.v., bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, và nguyên tử brom. Theo sáng chế, các ví dụ được ưu tiên của nguyên tử halogen được sử dụng làm phần tử thế cho alkyl hoặc nhóm có một phần chứa alkyl (alkoxy, alkenyl, alkylthio, v.v.) bao gồm nguyên tử flo. Các ví dụ cụ thể về các nhóm có nguyên tử halogen làm phần tử thế bao gồm triflometyl, pentafloetyl, triflometoxy, pentafloetoxy, triflometylthio, và pentafloetylthio.

Theo sáng chế, "C_{1-3} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl.

Theo sáng chế, "C_{1-4} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, và 1-metylpropyl.

Theo sáng chế, "C_{1-5} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, isopentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, và 1-etylpropyl.

Theo sáng chế, "C_{1-6} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, isopentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 4-metylpentyl, và 2-etylbutyl.

Theo sáng chế, "C_{1-8} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong định nghĩa của "C_{1-6} alkyl" cũng như n-heptyl, 5-metylhexyl, 1-propylbutyl, 2-etyl-2-metylbutyl, n-octyl, 5-metylheptyl, 2,3-dimetylhexyl, 1-metyl-1-propylbutyl, và 2,2-dietylbutyl.

Theo sáng chế, "C_{1-10} alkyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong định nghĩa của "C_{1-8} alkyl" cũng như 7-metyloctyl, 5-etylheptyl, n-dexyl, 8-metylnonyl, 5,5-dimetyloxtyl, và 4-etyl-6-

metylheptyl.

Theo sáng chế, "C_{1-6} alkyl mạch thẳng" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. "C_{1-6} alkyl mạch thẳng" cụ thể là metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, và n-hexyl.

Theo sáng chế, "C_{1-10} alkyl mạch thẳng" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. "C_{1-10} alkyl mạch thẳng" cụ thể là metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oxtyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Theo sáng chế, "morpholino" là morpholin-4-yl.

Theo sáng chế, "(morpholino)C_{1-6} alkyl" là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng morpholino. "C_{1-6} alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinometyl, morpholinoetyl, morpholino-n-propyl, morpholinoisopropyl, morpholino-n-butyl, morpholinoisobutyl, morpholino-sec-butyl, morpholino-t-butyl, morpholino-1-metylpropyl, morpholino-n-pentyl, morpholinoisopentyl, morpholino-2-metylbutyl, morpholino-1,1-dimetylpropyl, morpholino-1-etylpropyl, morpholinohexyl, morpholino-4-metylpentyl, và morpholino-2-etylbutyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm morpholinometyl.

Theo sáng chế, "(morpholino)C_{1-4} alkyl" là nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng morpholino. "C_{1-4} alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinometyl, morpholinoetyl, morpholino-n-propyl, morpholinoisopropyl, morpholino-n-butyl, morpholinoisobutyl, morpholino-sec-butyl, morpholino-t-butyl, và morpholino-1-metylpropyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm morpholinometyl.

Theo sáng chế, "(oxetanyl)C_{1-4} alkyl" là nhóm C_{1-4} alkyl được thế bằng oxetanyl. "C_{1-4} alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm oxetanylmetyl, oxetanyletyl, oxetanyl-n-propyl, oxetanylisopropyl, oxetanyl-n-butyl, oxetanylisobutyl, oxetanyl-sec-butyl, oxetanyl-t-butyl, và oxetanyl-1-metylpropyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm oxetanylmetyl.

Theo sáng chế, "(heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkyl" là C_{1-4} alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh. "C_{1-4} alkyl" là như được định nghĩa ở trên. "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 nguyên tử tạo vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. "(heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkyl" bao gồm "(morpholino)C_{1-4} alkyl" và "(oxetanyl)C_{1-4} alkyl".

Theo sáng chế, "(carboxy)C_{1-8} alkyl" là C_{1-8} alkyl được thế bằng carboxy. "C_{1-8} alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm carboxy-n-hexyl, carboxy-n-heptyl, carboxy-5-metylhexyl, carboxy-1-propylbutyl, carboxy-2-etyl-2-metylbutyl, carboxy-n-oxtyl, carboxy-5-metylheptyl, carboxy-2,3-dimetylhexyl, carboxy-1-metyl-1-propylbutyl, và carboxy-2,2-dietylbutyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm carboxy-n-hexyl, carboxy-n-heptyl, và carboxy-n-oxtyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl" là C_{1-8} alkyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy. "C_{1-6} alkoxy" và "C_{1-8} alkyl" là như được định nghĩa ở trên và dưới đây. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm etoxy-n-propyl, n-propoxy-n-propyl, n-butoxy-n-propyl, n-heptoxypropyl, n-propoxy-n-hexyl, n-butoxy-n-hexyl, n-propoxy-n-heptyl, và n-butoxy-n-heptyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm n-propoxy-n-propyl và n-butoxy-n-heptyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl" là C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-3} alkoxy. "C_{1-3} alkoxy" và "C_{1-4} alkyl" là như được định nghĩa ở trên và dưới đây. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl, etoxymetyl, metoxy-n-propyl, etoxy-n-propyl, metoxy-n-butyl, và etoxy-n-butyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl" là C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{1-4} alkoxy. "C_{1-4} alkoxy" và "C_{1-4} alkyl" là như được định nghĩa ở trên và dưới đây. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong định nghĩa của "(C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl" cũng như n-butoxymetyl, n-butoxyetyl, n-butoxy-n-propyl, và n-butoxy-n-butyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-3} alkoxy)C_{1-6} alkyl" là C_{1-6} alkyl được thế bằng C_{1-3} alkoxy. "C_{1-3} alkoxy" và "C_{1-6} alkyl" là như được định nghĩa ở trên và dưới đây.

Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong các định nghĩa về "(C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl" và "(C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl". Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm metoxy-n-propyl.

Theo sáng chế, "[HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{1-6} alkyl" đề cập đến C_{1-6} alkyl được thế bằng nhóm -(O(CH_2)$_o$)$_p$-OH. C_{1-6} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [HO-((CH_2)$_2$O)$_3$]propyl.

Theo sáng chế, "C_{1-5} alkylen" đề cập đến nhóm hoá trị hai dẫn xuất từ hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon do mất đi hai nguyên tử hydro bất kỳ. "C_{1-5} alkylen" bao gồm "C_{1-3} alkylen". Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm -CH_2-, -CH(CH_3)-, -C(CH_3)$_2$-, -CH_2CH_2-, -CH_2CH(CH_3)-, -CH_2C(CH_3)$_2$-, –CH(CH_2CH_3)-, -C(CH_2CH_3)$_2$-, và -CH($CH_2CH_2CH_3$)-. -CH_2- được ưu tiên.

Theo sáng chế, hai hoặc nhiều phần tử thế R^2 trên vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh có thể cùng tạo thành C_{1-5} alkylen liên kết với các nguyên tử vòng mà liên kết với chúng. Trong trường hợp này, vòng dị vòng no tạo thành vòng hai vòng hoặc vòng ba vòng và v.v..

Theo sáng chế, "C_{2-10} alkynyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba (hai liền kề với nguyên tử cacbon SP) do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-metyl-2-butynyl, 1-metyl-3-butynyl, 2-metyl-3-butynyl, 3-metyl-1-butynyl, 1,1-dimetyl-2-propynyl, 1-hexynyl, heptynyl, heptadiynyl, octynyl, và octadiynyl.

Theo sáng chế, "C_{2-10} alkynyl tuỳ ý được thế" là C_{2-10} alkynyl không được thế được mô tả ở trên hoặc C_{2-10} alkynyl mà trên đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng phần tử thế đã được xác định trước. Hai hoặc nhiều phần tử thế trên nhóm này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Một nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nhiều phần tử thế.

Theo sáng chế, "C_{2-6} alkynyl" đề cập đến nhóm hóa trị đơn dẫn xuất từ

hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba (hai nguyên tử cacbon SP liền kề) do mất đi một nguyên tử hydro bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-metyl-2-butynyl, 1-metyl-3-butynyl, 2-metyl-3-butynyl, 3-metyl-1-butynyl, 1,1-dimetyl-2-propynyl, và 1-hexynyl.

Theo sáng chế, "C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế" là C_{2-6} alkynyl không được thế được mô tả ở trên hoặc C_{2-6} alkynyl mà trên đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng phần tử thế đã được xác định trước. Hai hoặc nhiều phần tử thế trên nhóm này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Một nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nhiều phần tử thế.

Theo sáng chế, "(carboxy)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng carboxy. C_{2-6} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm carboxyetynyl, carboxy-1-propynyl, carboxy-2-propynyl, carboxy-1-butynyl, carboxy-2-butynyl, carboxy-3-butynyl, carboxy-1-metyl-2-propynyl, carboxy-1-pentynyl, carboxy-2-pentynyl, carboxy-3-pentynyl, carboxy-4-pentynyl, carboxy-1-metyl-2-butynyl, carboxy-1-metyl-3-butynyl, carboxy-2-metyl-3-butynyl, carboxy-3-metyl-1-butynyl, carboxy-1,1-dimetyl-2-propynyl, và carboxy-1-hexynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm carboxy-1-pentynyl và carboxy-1-hexynyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl" là C_{2-8} alkynyl được thế bằng C_{1-6} alkoxy. C_{1-6} alkoxy và C_{2-8} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm etoxy-1-propynyl, propoxy-1-propynyl, butoxy-1-propynyl, propoxy-1-butynyl, propoxy-1-hexynyl, butoxy-1-hexynyl, propoxy-1-heptynyl, và butoxy-1-heptynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm etoxy-1-propynyl, propoxy-1-propynyl, butoxy-1-propynyl, propoxy-1-butynyl, propoxy-1-hexynyl, và butoxy-1-heptynyl.

Theo sáng chế, "(morpholino)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng morpholino. C_{2-6} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinoetynyl, morpholino-1-propynyl, morpholino-2-propynyl,

morpholino-1-butynyl, morpholino-2-butynyl, morpholino-3-butynyl, morpholino-1-pentynyl, morpholino-2-pentynyl, morpholino-3-pentynyl, morpholino-4-pentynyl, và morpholino-1-hexynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm morpholino-1-propynyl, morpholino-1-butynyl, và morpholino-1-heptynyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về "(morpholino)C_{2-6} alkynyl được thế bằng (các) nhóm oxo" bao gồm (morpholino)C_{2-6} alkynyl được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm 3-(3-oxomorpholin-4-yl)-1-propynyl và (1,1-dioxothiomorpholin-4-yl)-1-propynyl.

Theo sáng chế, "(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh. oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh và C_{2-6} alkynyl được định nghĩa ở phần mô tả.

Theo sáng chế, "(oxetanyl)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng oxetanyl. C_{2-6} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm oxetanyletynyl, oxetanyl-1-propynyl, oxetanyl-2-propynyl, oxetanyl-1-butynyl, oxetanyl-2-butynyl, oxetanyl-3-butynyl, oxetanyl-1-pentynyl, oxetanyl-2-pentynyl, oxetanyl-3-pentynyl, oxetanyl-4-pentynyl, và oxetanyl-1-hexynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm oxetanyl-1-propynyl, oxetanyl-1-butynyl, và oxetanyl-1-pentynyl.

Theo sáng chế, "(pyrolidino)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng pyrolidisố C_{2-6} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm pyrolidinoetynyl, pyrolidino-1-propynyl, pyrolidino-2-propynyl, pyrolidino-1-butynyl, pyrolidino-2-butynyl, pyrolidino-3-butynyl, pyrolidino-1-pentynyl, pyrolidino-2-pentynyl, pyrolidino-3-pentynyl, pyrolidino-4-pentynyl, và pyrolidino-1-hexynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm pyrolidino-1-propynyl.

Theo sáng chế, "(C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl" là C_{2-6} alkynyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl. C_{3-6} xycloalkyl và C_{2-6} alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm xyclopropyletynyl, xyclobutyletynyl, xyclopentyletynyl, xyclohexyletynyl, xyclopropyl-1-propynyl, xyclobutyl-1-

propynyl, xyclopentyl-1-propynyl, xyclohexyl-1-propynyl, xyclopropyl-1-butynyl, xyclobutyl-1-butynyl, xyclopentyl-1-butynyl, và xyclohexyl-1-butynyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm xyclopropyletynyl, xyclobutyletynyl, xyclopentyletynyl, xyclopropyl-1-propynyl, xyclobutyl-1-propynyl, và xyclopentyl-1-propynyl.

Theo sáng chế, "[HO-((CH$_2$)$_o$O)$_p$]C$_{2-8}$ alkynyl" là C$_{2-8}$ alkynyl được thế bằng nhóm -(O(CH2)$_o$)$_p$-OH. C$_{2-8}$ alkynyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [HO-((CH$_2$)$_2$O)$_3$]propynyl và [HO-((CH$_2$)$_2$O)$_2$]propynyl.

Theo sáng chế, "[N-((C$_{1-3}$ alkoxy)C$_{1-4}$ alkyl)-N-(C$_{1-3}$ alkyl)amino]C$_{2-6}$ alkynyl" là C$_{2-6}$ alkynyl được thế bằng N-((C$_{1-3}$ alkoxy)C$_{1-4}$ alkyl)-N-(C$_{1-3}$ alkyl)amino Trong phạm vi này, "[N-((C$_{1-3}$ alkoxy)C$_{1-4}$ alkyl)-N-(C$_{1-3}$ alkyl)amino]" và "C$_{2-6}$ alkynyl" được định nghĩa trong bản mô tả này. Các ví dụ cụ thể bao gồm [N-(2-metoxyetyl)-N-(metyl)amino]etynyl, [N-(2-metoxy-1,1-dimetyletyl)-N-(metyl)amino]etynyl, và [N-(2-metoxy-2-metyl-1-propyl)-N-(metyl)amino]etynyl.

Theo sáng chế, "C$_{1-3}$ alkoxy" là nhóm C$_{1-3}$ alkyl-O-. Trong phạm vi này, C$_{1-3}$ alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxy, etoxy, 1-propoxy, và 2-propoxy.

Theo sáng chế, "C$_{1-4}$ alkoxy" là nhóm C$_{1-4}$ alkyl-O-. Trong phạm vi này, C$_{1-4}$ alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, và t-butoxy.

Theo sáng chế, "C$_{1-5}$ alkoxy" là nhóm C$_{1-5}$ alkyl-O-. Trong phạm vi này, C$_{1-5}$ alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, và 1-pentyloxy.

Theo sáng chế, "C$_{1-6}$ alkoxy" là nhóm C$_{1-6}$ alkyl-O-. Trong phạm vi này, C$_{1-6}$ alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxy, etoxy, 1-propoxy, 2-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, 1-pentyloxy, và 1-hexyloxy.

Theo sáng chế, "C_{1-8} alkoxy" là nhóm C_{1-8} alkyl-O-. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong định nghĩa của "C_{1-6} alkoxy" cũng như 1-heptyloxy và 1-oxtyloxy.

Theo sáng chế, "(carboxy)C_{1-8} alkoxy" là C_{1-8} alkoxy được thế bằng một nhóm carboxy. "C_{1-8} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm carboxy-n-propoxy, carboxy-n-butoxy, carboxy-n-pentoxy, và carboxy-n-hexoxy.

Theo sáng chế, "(morpholino)C_{1-6} alkoxy" là C_{1-6} alkoxy được thế bằng morpholino. "C_{1-6} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinometoxy, morpholinoetoxy, morpholino-1-propoxy, morpholino-2-propoxy, morpholino-n-butoxy, morpholino-i-butoxy, morpholino-sec-butoxy, morpholino-t-butoxy, morpholino-1-pentyloxy, và morpholino-1-hexyloxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm morpholinoetoxy.

Theo sáng chế, "(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh. "C_{1-4} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một hoặc hai, (tốt hơn là một) nguyên tử oxy. "(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkoxy" bao gồm (oxiranyl)C_{1-4} alkoxy, (oxetanyl)C_{1-4} alkoxy, và (oxolanyl)C_{1-4} alkoxy. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm oxiranylmetoxy, oxiranyletoxy, oxiranyl-1-propoxy, oxiranyl-n-butoxy, oxetanylmetoxy, oxetanyletoxy, oxetanyl-1-propoxy, oxetanyl-n-butoxy, oxolanylmetoxy, oxolanyletoxy, oxolanyl-1-propoxy, và oxolanyl-n-butoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm oxolanylmetoxy, oxiranylmetoxy, và oxetanylmetoxy.

Theo sáng chế, "oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh" là oxaxycloalkyl-O- có từ 3 đến 6 cạnh. "Oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm oxiranyloxy, oxetanyloxy, oxolanyloxy, và oxanyloxy. Oxetanyloxy, oxolanyloxy, hoặc oxanyloxy được ưu tiên.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có từ 4 đến 6 cạnh chứa nitơ" là heteroxycloalkyl-O- có từ 4 đến 6 cạnh chứa nitơ. "Heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa nitơ" là nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 nguyên tử tạo vòng chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm pyrolidinyloxy và azetidinyloxy.

Theo sáng chế, "(pyridinyl)C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng pyridinyl. "C_{1-4} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm pyridinylmetoxy, pyridinyletoxy, pyridinyl-1-propoxy, và pyridinyl-n-butoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm pyridinylmetoxy.

Theo sáng chế, "(pyrimidinyl)C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng pyrimidinyl. "C_{1-4} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm pyrimidinylmetoxy, pyrimidinyletoxy, pyrimidinyl-1-propoxy, và pyrimidinyl-n-butoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm pyrimidinylmetoxy.

Theo sáng chế, "(1,2,4-triazolyl)C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng 1,2,4-triazolyl. "C_{1-4} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm 1,2,4-triazolylmetoxy, 1,2,4-triazolyletoxy, 1,2,4-triazolyl-1-propoxy, và 1,2,4-triazolyl-n-butoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm 1,2,4-triazolyletoxy.

Theo sáng chế, "(heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy" là C_{1-6} alkoxy được thế bằng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh. Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. C_{1-6} alkoxy là như được định nghĩa ở trên. "(Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy" bao gồm (morpholino)C_{1-6}alkoxy, (oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-4} alkoxy, (pyrolidinyl)C_{1-4} alkoxy, (azetidinyl)C_{1-4} alkoxy, và (piperidinyl)C_{1-4} alkoxy. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinometoxy, morpholinoetoxy, morpholino-1,1-dimetyl-etoxy(morpholino-t-butoxy), morpholino-1-metyl-etoxy(morpholino-2-propoxy), tetrahydrofuranylmetoxy, pyrolidinylmetoxy, pyrolidinyletoxy, azetidinylmetoxy, azetidinyletoxy, piperidinylmetoxy,

piperidinyletoxy, piperazinylmetoxy, piperazinyletoxy.

Theo sáng chế, "(heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và C_{1-4} alkoxy được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm 1,2,4-triazolyletoxy.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkoxy" là C_{1-6} alkoxy được thế bằng C_{1-6} alkoxy. "C_{1-6} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. "(C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkoxy" bao gồm "(C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy", "C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy)", và tương tự. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxymetoxy, metoxyetoxy, etoxymetoxy, etoxyetoxy, metoxypropoxy, etoxypropoxy, propoxymetoxy, propoxyetoxy, propoxypropoxy, metoxybutoxy, etoxybutoxy, propoxybutoxy, butoxymetoxy, butoxyetoxy, butoxypropoxy, butoxybutoxy, metoxypentoxy, etoxypentoxy, propoxypentoxy, butoxypentoxy, pentoxymetoxy, pentoxyetoxy, pentoxypropoxy, pentoxybutoxy, pentoxypentoxy, metoxyhexoxy, etoxyhexoxy, propoxyhexoxy, butoxyhexoxy, pentoxyhexoxy, hexoxymetoxy, hexoxyetoxy, hexoxypropoxy, hexoxybutoxy, hexoxypentoxy, và hexoxyhexoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm propoxybutoxy, propoxypentoxy, và propoxyhexoxy.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy" là C_{1-8} alkoxy được thế bằng C_{1-6} alkoxy. "C_{1-6} alkoxy" và "C_{1-8} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê ở trên trong định nghĩa của "(C_{1-6} alkoxy)C_{1-6} alkoxy" cũng như hexoxyheptyloxy và hexoxyoxtyloxy.

Theo sáng chế, "(C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy). "C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy)" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng C_{1-3} alkoxy. "C_{1-4} alkoxy" và "C_{1-3} alkoxy" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxyetoxyetoxy, etoxyetoxyetoxy, và metoxyetoxymetoxy.

Theo sáng chế, "[N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino Trong phạm vi này, "[N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3}

alkyl)amino]" là amino được thế bằng (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl. (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về "[N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy" bao gồm [Nmetoxyetyl)-N-(metyl)amino]etoxy, [N-(metoxy-1,1-dimetyletyl)-N-(metyl)amino]etoxy, và [N-(-metoxy-2-metyl-1-propyl)-N-(metyl)amino]etoxy.

Theo sáng chế, "[N-(heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng N-(heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino. Trong phạm vi này, "[N-(heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]" là amino được thế bằng heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh và C_{1-3} alkyl. Heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh được định nghĩa ở đây. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [N-tetrahydrofuranyl-N-(metyl)amino]etoxy, [N-tetrahydropyranyl-N-(metyl)amino]etoxy, và [N-oxetanyl-N-(metyl)amino]etoxy.

Theo sáng chế, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]C_{1-4} alkoxy là C_{1-4} alkoxy được thế bằng N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino "[N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]" là amino được thế bằng hai nhóm (hydroxy)C_{1-4} alkyl. (Hydroxy)C_{1-4} alkyl là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm hydroxy. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [N,N-di(2-hydroxyetyl)amino]etoxy.

Theo sáng chế, "[N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino] là amino được thế bằng ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl và C_{1-3} alkyl. "((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl" là C_{1-3} alkyl được thế bằng (C_{1-3} alkoxy)carbonyl. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [N-((metoxy)carbonyl)metyl-N-metylamino]etoxy.

Theo sáng chế, "[N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy" là C_{1-4} alkoxy được thế bằng N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino "N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino" là amino được thế bằng (hydroxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl. "(Hydroxy)C_{1-4} alkyl" là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm hydroxy. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [N-(2-hydroxyetyl)-N-

metylamino]etoxy.

Theo sáng chế, "[N,N-di((C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl)amino]C1-6 alkoxy" là C1-6 alkoxy được thế bằng N,N-di((C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl)amino "N,N-di((C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl)amino" là amino được thế bằng hai nhóm (C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl . "(C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm [N,N-di((metoxy)etoxy)amino]etoxy.

Theo sáng chế, "[N,N-di(C1-3 alkyl)amino]C1-6 alkoxy" là C1-6 alkoxy được thế bằng N,N-di(C1-3 alkyl)amino. "N,N-di (C1-3 alkyl) amino" là amino được thế bằng hai nhóm C1-3 alkyl. "C1-6 alkoxy" và "C1-3 alkyl" là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm 3-[N,N-di(metyl)amino]-2, 2-dimetyl-propoxy.

Theo sáng chế, "[N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkoxy" là C1-4 alkoxy được thế bằng N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino C1-4 alkoxy là như được định nghĩa ở trên. "N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino" là amino được thế bằng [N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkyl và C1-3 alkyl. C1-3 alkyl là như được định nghĩa ở trên. "[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkyl" là C1-4 alkyl được thế bằng N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino "N-(C1-4 alkyl) carbonyl-N-(C1-3 alkyl) amino" là amino được thế bằng (C1-4 alkyl) carbonyl và C1-3 alkyl. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm 2-[N-[2-(N-axetyl-N-(metyl) amino)etyl]-N-(metyl) amino] etoxy.

Theo sáng chế, "[N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino] C1-4 alkoxy" là C1-4 alkoxy được thế bằng N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino C1-4 alkoxy là như được định nghĩa ở trên. "N-[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino] C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl) amino" là amino được thế bằng [N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino] C1-4 alkyl và C1-3 alkyl. C1-3 alkyl là như được định nghĩa ở trên. "[N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino] C1-4 alkyl" là C1-4 alkyl được thế bằng N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino "N-(C1-4 alkyl) carbonyl-amino" là amino được thế bằng (C1-4 alkyl) carbonyl. Các

ví dụ cụ thể về nó bao gồm 2-[N-[2-(axetylamino)etyl]-N-(metyl) amino] etoxy.

Theo sáng chế, "C_{1-3} alkylthio" là nhóm C_{1-3} alkyl-S-. Trong phạm vi này, C_{1-3} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metylthio, etylthio, n-propylthio, và i-propylthio.

Theo sáng chế, "C_{1-4} alkylthio" là nhóm C_{1-4} alkyl-S-. Trong phạm vi này, C_{1-4} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metylthio, etylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, i-butylthio, và t-butylthio.

Theo sáng chế, "(morpholino)C_{1-4} alkylthio" là C_{1-4} alkylthio được thế bằng morpholino. C_{1-4} alkylthio là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm morpholinometylthio, morpholinoetylthio, morpholino-n-propylthio, morpholino-i-propylthio, morpholino-n-butylthio, morpholino-i-butylthio, và morpholino-t-butylthio. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm morpholinoetylthio.

Theo sáng chế, "(heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh)C_{1-4} alkylthio" là C_{1-4} alkylthio được thế bằng heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh. heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và C_{1-4} alkylthio được định nghĩa ở đây. "(heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh)C_{1-4} alkylthio" bao gồm "(morpholino)C_{1-4} alkylthio". Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm 2-morpholinoetylthio.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkyl)carbonyl" là nhóm C_{1-6} alkyl-C(O)-. Trong phạm vi này, C_{1-6} alkyl là như được định nghĩa ở trên. "(C_{1-6} alkyl)carbonyl" bao gồm "(C_{1-4} alkyl)carbonyl". Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metylcarbonyl, etylcarbonyl, n-propylcarbonyl, i-propylcarbonyl, n-butylcarbonyl, i-butylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, t-butylcarbonyl, 1-metylpropylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, 2-metylbutylcarbonyl, 1,1-dimetylpropylcarbonyl, 1-etylpropylcarbonyl, hexylcarbonyl, 4-metylpentylcarbonyl, và 2-etylbutylcarbonyl.

Theo sáng chế, "di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl" là carbonyl được thế bằng di(C_{1-3} alkyl)amino "Di(C_{1-3} alkyl)amino" là amino được thế bằng hai nhóm C_{1-3} alkyl. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm dimetylaminocarbonyl và

dietylaminocarbonyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-3} alkyl)sulfonyl" là nhóm C_{1-3} alkyl-SO_2. Trong phạm vi này, C_{1-3} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, và n-propylsulfonyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm metylsulfonyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-6} alkoxy)carbonyl" là nhóm C_{1-6} alkyl-O-C(O)-. Trong phạm vi này, C_{1-6} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó gồmcác nhóm được liệt kê dưới đây trong định nghĩa của "(C_{1-4} alkoxy)carbonyl" cũng như n-pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, 2-metylbutoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxycarbonyl, 1-etylpropoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, 4-metylpentyloxycarbonyl, và 2-etylbutoxycarbonyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-4} alkoxy)carbonyl" là nhóm C_{1-4} alkyl-O-C(O)-. Trong phạm vi này, C_{1-4} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, i-propoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, i-butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, và 1-metylpropoxycarbonyl.

Theo sáng chế, "(C_{1-3} alkoxy)carbonyl" là nhóm C_{1-3} alkyl-O-C(O)-. Trong phạm vi này, C_{1-3} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, và i-propoxycarbonyl.

Theo sáng chế, "((C_{1-4} alkoxy)carbonyl)C_{1-6} alkyl" là C_{1-6} alkyl được thế bằng (C_{1-4} alkoxy)carbonyl. Trong phạm vi này, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl và C_{1-6} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxycarbonylmetyl, metoxycarbonyletyl, etoxycarbonylmetyl, etoxycarbonyletyl, n-propoxycarbonylmetyl, và i-propoxycarbonylmetyl. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm metoxycarbonylmetyl và metoxycarbonyletyl.

Theo sáng chế, "((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy" là C_{1-3} alkoxy được thế bằng nhóm (C_{1-3} alkoxy)carbonyl. Trong phạm vi này, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl và C_{1-3} alkyl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm metoxycarbonylmetoxy, metoxycarbonyletoxy, etoxycarbonylmetoxy,

etoxycarbonyletoxy, n-propoxycarbonylmetoxy, và i-propoxycarbonylmetoxy. Các ví dụ được ưu tiên của nó bao gồm metoxycarbonylmetoxy và metoxycarbonyletoxy.

Theo sáng chế, "C_{6-10} aryl" là nhóm vòng hydrocacbon thơm hóa trị đơn. Các ví dụ về C_{6-10} aryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, và 2-naphtyl.

Theo sáng chế, "(C_{6-10} aryl)carbonyl" là nhóm C_{6-10} aryl-C(O)-. Trong phạm vi này, C_{6-10} aryl là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm phenylcarbonyl, 1-naphtylcarbonyl, và 2-naphtylcarbonyl.

Theo sáng chế, "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là nhóm vòng thơm có từ 5 đến 10 nguyên tử tạo thành vòng chứa một hoặc vài (ví dụ, từ 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3) nguyên tử khác loại. Vòng có thể là vòng đơn vòng hoặc hai vòng. Các ví dụ về "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" bao gồm "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh". Các ví dụ cụ thể về "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" bao gồm thienyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, quinolinyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl, imidazolyl, furyl, thioxazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, oxopyrimidinyl, naphtyl, benzodioxinyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, indazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzopyranyl, và triazolyl.

Theo sáng chế, "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" là nhóm vòng thơm có từ 5 hoặc 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một hoặc vài (ví dụ, 1 đến 4, tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là từ 1 hoặc 2) nguyên tử khác loại. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm thienyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furyl, thioxazolyl, và triazolyl.

Theo sáng chế, "vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa" đề cập đến vòng xycloalkan có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon tạo thành vòng và gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, và xyclohexan. Theo công thức (I), R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng có thể tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa. Trong trường hợp này, vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa tạo

thành vòng spiro. Theo công thức (I), vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa được tạo bởi R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tốt hơn là xyclobutan, xyclopentan, hoặc xyclohexan, tốt nhất là xyclobutan hoặc xyclopentan.

Theo sáng chế, "vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 5 đến 8 nguyên tử tạo thành vòng chứa một N làm nguyên tử khác loại. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm pyrolidin, piperidin, azepan, và azocan và đặc biệt bao gồm pyrolidin và piperidin.

Theo sáng chế, n tốt hơn là số nguyên được chọn từ 1 đến 3, đặc biệt tốt hơn là từ 1 hoặc 2.

Khi Re (hoặc Rx) là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra (hoặc Ry) hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra (hoặc Ry), C_{6-10} aryl tốt hơn là phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tốt hơn là indolyl. Cụ thể là, khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng không tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, Re tốt hơn là phenyl.

Theo sáng chế, Ar^1 (hoặc Ar^{101}) tốt hơn là phenyl, naphtyl, furyl, thienyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, quinolinyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, hoặc indolyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb (hoặc Rz^1), Rc (hoặc Rz^2), và Rd (hoặc Rz^3). Khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh hoặc trong trường hợp hợp chất được thể hiện bằng công thức (II), Ar^1 (hoặc Ar^{101}) tốt hơn nữa là phenyl, furyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl.

Khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng không tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, Ar^1 tốt hơn là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl.

Theo sáng chế, Rd (hoặc Rz^3) tốt hơn là phenyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl,

isothiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, furyl, thiadiazolyl, thioxazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, oxopyrimidinyl, naphtyl, benzodioxinyl, isoquinolinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, indolyl, indazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, benzopyranyl, piperazinyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrolidinyl, dioxopyrolidinyl, dioxopiperidinyl, dioxotetrahydropyrimidinyl, oxoimidazolidinyl, hoặc dioxoimidazolidinyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}. Khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh hoặc trong trường hợp hợp chất được thể hiện bằng công thức (II), Rd (hoặc Rz^3) tốt hơn là phenyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc piperazinyl, tốt hơn nữa là phenyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, hoặc piperidinyl. Khi R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng không tạo thành vòng dị vòng no có từ 5 đến 8 cạnh, Rd (hoặc Rz^3) tốt hơn là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, hoặc piperazinyl, tốt hơn nữa là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl.

Theo sáng chế, "C_{3-6} xycloalkyl" là nhóm vòng hydrocacbon béo bão hòa có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Theo sáng chế, "C_{3-7} xycloalkyl" là nhóm vòng hydrocacbon béo bão hòa có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 10 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh" bao gồm các nhóm được liệt kê dưới đây trong định nghĩa của "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh" cũng như oxiranyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh" là nhóm dị vòng

no có từ 4 đến 10 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ về "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh" bao gồm "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 6 đến 8 cạnh", và "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh". Các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh" bao gồm các nhóm được liệt kê dưới đây trong định nghĩa của "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" cũng như oxetanyl, azetidinyl, và 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonanyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 5 đến 10 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ về "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" bao gồm "heteroxycloalkyl có từ 6-8 cạnh" và "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh". Các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" bao gồm piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, 2-azaspiro[3.3]heptyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptyl, và 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 4-8 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 4 đến 8 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh" bao gồm các heteroxycloalkyl được mô tả làm các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh".

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 5 đến 8 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ về "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh" bao gồm "heteroxycloalkyl có từ 6-8 cạnh" và "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh". Các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh" bao gồm

heteroxycloalkyl được mô tả làm các ví dụ cụ thể về "heteroxycloalkyl có từ 6-8 cạnh".

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 6 đến 8 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 6 đến 8 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Heteroxycloalkyl có thể là heteroxycloalkyl đơn vòng, hai vòng hoặc vòng spiro. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrofuranyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, 2-azaspiro[3.3]heptyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptyl, và 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptyl và đặc biệt bao gồm 2-oxo-6-azaspiro[3.3]heptyl, 2-azaspiro[3.3]heptyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptyl, và 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê dưới đây trong định nghĩa của "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh" cũng như oxetanyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 nguyên tử tạo vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm các nhóm được liệt kê dưới đây trong định nghĩa của "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh".

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 5 hoặc 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, và N. Các ví dụ cụ thể về heteroxycloalkyl bao gồm piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrolidinyl, tetrahydropyranyl, và tetrahydrofuranyl.

Theo sáng chế, "oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh" là nhóm dị vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng chứa một hoặc hai nguyên tử oxy. Các ví dụ cụ thể về nó bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh" là nhóm heteroxycloalkyl-O- có từ 3 đến 10 cạnh. Trong phạm vi này, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh là như được định nghĩa ở trên. Các ví dụ cụ thể về nó bao

gồm oxiranyloxy, oxetanyloxy, tetrahydrofuranyloxy, và tetrahydropyranyloxy. Tetrahydropyranyloxy được ưu tiên.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh" là nhóm heteroxycloalkyl-O- có từ 5 đến 10 cạnh. Trong phạm vi này, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh là như được định nghĩa ở trên. "Heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh" tốt hơn là tetrahydropyranyloxy hoặc tetrahydrofuranyloxy, đặc biệt tốt hơn là tetrahydropyranyloxy.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có từ 4 đến 6 cạnh" là nhóm heteroxycloalkyl-O- có từ 4 đến 6 cạnh. Trong phạm vi này, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh là như được định nghĩa ở trên.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có 5 hoặc 6 cạnh" là nhóm heteroxycloalkyl-O- có 5 hoặc 6 cạnh. Trong phạm vi này, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh là như được định nghĩa ở trên.

Theo sáng chế, "heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh" là nhóm heteroxycloalkyl-O- có từ 3 đến 6 cạnh. Trong phạm vi này, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh là như được định nghĩa ở trên.

Theo sáng chế, “heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh”, "heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 6 đến 8 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 4-8 cạnh", "heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh", "heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh", "heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh", "heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh", "heteroxycloalkyloxy có 5 hoặc 6 cạnh", hoặc “heteroxycloalkyloxy chứa từ 4 đến 6 nitơ” có thể là được thế bằng phần tử thế đã được xác định trước. Trong trường hợp này, phần tử thế được thêm vào mỗi trong số các nhóm này bằng một nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại cấu thành vòng heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyloxy.

Khi Re (hoặc Rx) là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra (hoặc Ry), nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử nitơ làm các nhóm tạo vòng.

Khi Ra (hoặc Ry) là heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyloxy có từ 4 đến 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử nitơ làm các nhóm tạo vòng. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyloxy bao gồm tetrahydropyranyloxy, oxetanyloxy, pyrolidinyloxy, azetidinyloxy, và piperidinyloxy.

Khi R^{10} (hoặc R^{110}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn là nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy, làm các nhóm tạo vòng. Khi R^{10} (hoặc R^{110}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này tốt hơn là morpholinyl, homomorpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrolidinyl, azetidinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrofuranyl, tốt hơn nữa là morpholinyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng phần tử thế được mô tả làm phần tử thế cho nhóm heteroxycloalkyl tương ứng.

Khi R^{11} (hoặc R^{111}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy làm các nhóm tạo vòng.

Khi R^{11} (hoặc R^{111}) là C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này tốt hơn là xyclopentyl, morpholinyl, pyrolidinyl, homomorpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrofuranyl, tốt hơn nữa là xyclopentyl, morpholinyl, hoặc pyrolidinyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng phần tử thế được mô tả làm phần tử thế cho nhóm

xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl tương ứng.

Khi R^{12} (hoặc R^{112}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn là nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy làm các nhóm tạo vòng.

Khi R^{12} (hoặc R^{112}) là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn là nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy làm các nhóm tạo vòng. Tốt hơn nữa là, nhóm này chứa một nguyên tử nitơ làm nguyên tử khác loại.

Khi R^{12} (hoặc R^{112}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này tốt hơn là morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl, oxetanyl, pyridinyl hoặc 1,2,4-triazolyl, tốt hơn nữa là morpholinyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, hoặc 1,2,4-triazolyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng phần tử thế được mô tả làm phần tử thế cho nhóm heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl tương ứng.

Khi R^{13} (hoặc R^{113}) là heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn là nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy làm các nhóm tạo vòng.

Khi R^{13} (hoặc R^{113}) là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm này tốt hơn là morpholinyl, homomorpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrolidinyl, azetidinyl, hoặc

tetrahydropyranyl, tốt hơn nữa là morpholinyl. Mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng phần tử thế được mô tả làm phần tử thế cho nhóm heteroxycloalkyl tương ứng.

Khi R^{10} (hoặc R^{110}), R^{11} (hoặc R^{111}), R^{12} (hoặc R^{112}), R^{13} (hoặc R^{113}), hoặc R^{15} (hoặc R^{115}) là C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 8 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh (mỗi trong số các nhóm heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ phần tử thế được mô tả làm các phần tử thế cho nhóm heteroxycloalkyl tương ứng, như oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy)), hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm xycloalkyl này tốt hơn là xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xyclobutyl (mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy); nhóm heteroxycloalkyl này tốt hơn là tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, morpholinyl, homomorpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidinyl, hoặc tetrahydropyranyl (mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở trên); và nhóm heteroaryl này tốt hơn là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, 1,2,4-triazolyl. Nhóm xycloalkyl tốt hơn nữa là xyclopentyl (nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy); Nhóm heteroxycloalkyl tốt hơn nữa là tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, hoặc morpholinyl (mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở trên); và nhóm heteroaryl tốt hơn nữa là pyridinyl.

Khi Ar^1 (hoặc Ar^{101}) là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh làm các nhóm tạo vòng. Ar^1 (hoặc Ar^{101}) tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb (hoặc Rz^1; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), Rc (hoặc Rz^2; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), và Rd (hoặc Rz^3; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), tức là, tùy ý được thế

bằng Rb, Rc, hoặc Rd, bằng Rb và Rc, Rc và Rd, hoặc Rb và Rd, hoặc bằng Rb, Rc, và Rd.

Khi Rd (hoặc Rz^3) là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14} (hoặc R^{114}), nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, làm các nhóm tạo vòng.

Khi Rd (hoặc Rz^3) là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14} (hoặc R^{114}), nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh làm các nhóm tạo vòng.

Khi R^{14} (hoặc R^{114}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây) là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm này chứa, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy làm các nhóm tạo vòng. Khi R^{14} là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, nhóm này tốt hơn là 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl, 2-azaspiro[3.3]heptyl, 2,6-diazaspiro[3.3]heptyl, hoặc 2-thia-6-azaspiro[3.3]heptyl, đặc biệt tốt hơn là 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptyl.

Khi Re (hoặc Rx) là C_{6-10} aryl (ví dụ phenyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra (hoặc Ry) hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra (hoặc Ry), nhóm này được thế bằng, ví dụ, 1 đến 4 phần tử thế Ra (hoặc Ry), tốt hơn là từ 1 đến 3 phần tử thế Ra (hoặc Ry).

Khi R^{10} (hoặc R^{110}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), R^{11} (hoặc R^{111}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), R^{12} (hoặc R^{112}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), R^{13} (hoặc R^{113}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây), hoặc R^{15} (hoặc R^{115}; được định nghĩa tương tự cho phần mô tả dưới đây) là C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm này được thế bằng, ví dụ, 1 đến 5 nhóm hydroxy, tốt hơn là từ 1 đến 4 nhóm hydroxy.

Khi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, hoặc R^{15} là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh

tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, nhóm này được thế bằng, ví dụ, 1 đến 3 nhóm oxo, tốt hơn là từ 1 hoặc 2 nhóm oxo.

Khi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, hoặc R^{15} là C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm này được thế bằng, ví dụ, 1 đến 3 nhóm hydroxy, tốt hơn là từ 1 hoặc 2 nhóm hydroxy.

Khi Rb, Rc, hoặc Rd là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, nhóm này được thế bằng, ví dụ, 1 đến 4 phần tử thế R^{14}, tốt hơn là từ 1 đến 3 phần tử thế R^{14}.

Khi R^4 là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, nhóm C_{6-10} aryl này tốt hơn là phenyl.

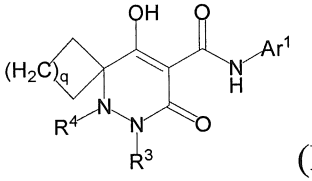
Trong nhóm $-NR^{39}R^{40}$, R^{39} tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl, tốt hơn nữa là metyl. R^{40} tốt hơn là C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế C_{1-3} alkoxy, nhóm $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh, nhóm $-(CH_2)_w-SO_3H$, hoặc nhóm $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, tốt hơn nữa là metoxyetyl, 2-metoxy-1,1-dimetyletyl, 2-metoxy-2-metyl-1-propyl, nhóm $-C_2H_3-(COOH)_2$, nhóm $-C_3H_5-(COOH)_2$, oxetanyl, metyl, nhóm $-C_2H_4-SO_3H$, hoặc nhóm $-CH(COOH)-CH_2-SO_3H$. Các ví dụ về nhóm $-NR^{39}R^{40}$ bao gồm N-($(C_{1-3}$ alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino Trong phạm vi này, "[N-($(C_{1-3}$ alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]" là như được định nghĩa ở trên. nhóm $-NR^{39}R^{40}$ tốt hơn là N-(2-metoxyetyl)-N-(metyl)amino, [N-(2-metoxy-1,1-dimetyletyl)-N-(metyl)amino]etoxy, [N-(2-metoxy-2,2-dimetyletyl)-N-(metyl)amino]etoxy, nhóm $-NH-CH(COOH)-CH_2(COOH)$, nhóm $-NH-CH(CH_2COOH)-CH_2COOH$, N-oxetanyl-N-metylamino, dimetylamino, nhóm $-NH-C_2H_4-SO_3H$, hoặc nhóm $-NH-CH(COOH)-CH_2-SO_3H$.

Trong nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, q1 tốt hơn là 2, và q2 tốt hơn là số nguyên được chọn từ 2 đến 5. R^{41} tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc metyl, và R^{42} tốt hơn là C_{1-6} alkyl (tốt hơn là n-hexyl) được thế bằng 1 đến 5 nhóm hydroxy (tốt hơn là 5 nhóm hydroxy) hoặc metoxyetyl.

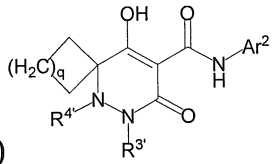
Ở nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, r1 tốt hơn là 2 hoặc 3, và r2 tốt hơn là từ 1. R^{43} tốt hơn là metyl. R^{44} tốt hơn là C_{1-6} alkyl (tốt hơn là n-hexyl) được thế bằng 1 đến 5 nhóm hydroxy (tốt hơn là 5 nhóm hydroxy).

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa có thể được thể hiện bằng công thức (I-a) hoặc (I-b) dưới đây:

[Công thức 9]



(I-a)

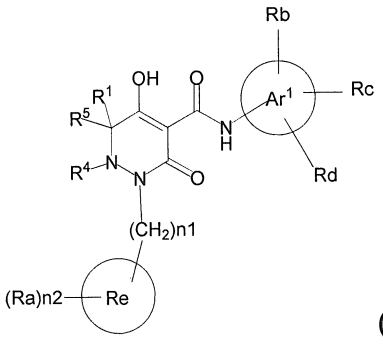


(I-b)

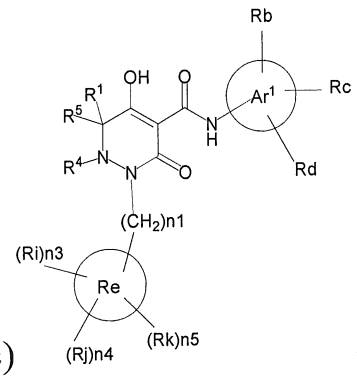
Nhóm $-(CH_2)_q-$ trong đó q là 0 là một liên kết đơn.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re, mà có thể được thể hiện bằng công thức (I-c) được thể hiện dưới đây. Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re, Re được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra, và một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk có thể được thể hiện bằng công thức (I-d) được thể hiện dưới đây.

[Công thức 10]



(I-c)



(I-d)

Theo công thức (I-c), n1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4; n2 là số nguyên được chọn từ 0 hoặc lớn hơn; và R^1, R^4, R^5, Ar^1, Ra, Rb, Rc, Rd, và Re là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-48), (2-1) đến (2-25), (3-1) đến (3-12), (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10). Theo công thức (I-d), mỗi n3, n4, và n5 độc lập một số nguyên được chọn

từ 0 và 1, với điều kiện là ít nhất một trong số n3, n4, và n5 là 1; n1 là như được định nghĩa ở trên; R^1, R^4, R^5, Ar1, Rb, Rc, Rd, và Re là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1-1) đến (1-48), (2-1) đến (2-25), (3-1) đến (3-12), (4-1) đến (4-12), (5-1) đến (5-12), và (6-1) đến (6-10).

Theo sáng chế, n2 tốt hơn là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là số nguyên được chọn từ 1 đến 3.

Theo sáng chế, cụm từ "tùy ý được thế bằng" hoặc "được thế bằng" tương ứng là "tùy ý được thế bằng một phần tử thế" hoặc "được thế bằng một phần tử thế" trừ khi số lượng phần tử thế (ví dụ, "một hoặc nhiều", "một đến ba", "một hoặc hai", "hai" hoặc "một") được cụ thể. Ví dụ, "B tùy ý được thế bằng A" và "B được thế bằng A" có nghĩa tương ứng là "B tùy ý được thế bằng một A" và "B được thế bằng một A".

Theo sáng chế, các ví dụ về muối của hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) bao gồm muối trợ axit và muối trợ bazơ. Các ví dụ về muối trợ axit gồm: hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, phosphat, phosphonat, và sulfat; các sulfonat như metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat; và các carboxylat như axetat, xitrat, malat, tartrat, sucxinat, salixylat, maleat, fumarat, benzoat, malonat, glycolat, oxalat, glucuronat adipat, glutarat, ketoglutarat, và hippurat. Các ví dụ về muối trợ bazơ gồm: các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối magiê và muối canxi; các muối amoni như muối muối amoni, muối alkylamoni, muối dialkylamoni, muối trialkylamoni và muối tetraalkylamoni; và các muối axit amino như muối lysin, muối arginin, muối glyxin, muối valin, muối threonin, muối serin, muối prolin và muối alanin. Mỗi muối này được sản xuất bằng cách cho hợp chất tiếp xúc với axit hoặc bazơ có giá trị trong sản xuất dược phẩm.

Theo sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) hoặc muối của nó có thể là anhydrat hoặc có thể tạo thành solvat như hydrat. Trong phạm vi này, "solvat" đề cập đến chất rắn được tạo bởi một phức phân tử hợp chất và phân tử dung môi và đề cập đến, ví dụ, hydrat

được hình thành từ nước làm dung môi. Solvat ngoại trừ hydrat bao gồm chất rắn chứa rượu (ví dụ, metanol, etanol, và n-propanol), dimetylformamit, hoặc tương tự.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) và muối của nó có thể được tìm thấy làm một số chất hỗ biến, ví dụ, các dạng keto và enol, các dạng imin và enamin, và hỗn hợp của chúng. Chất hỗ biến này có mặt làm hỗn hợp hỗ biến trong dung dịch. Ở thể rắn, một trong số các chất hỗ biến thường trội hơn. Mặc dù một trong số các chất hỗ biến có thể được mô tả ở đây, tất cả các chất hỗ biến của hợp chất theo sáng chế được bao hàm trong sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân quang và các chất đồng phân lập thể (gồm chất đồng phân hình học cis và trans)) của hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d), các raxemat của chất đồng phân, và các hỗn hợp khác. Hợp chất theo sáng chế có thể có, ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử không đối xứng. Hợp chất theo sáng chế bao gồm các hỗn hợp raxemic, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân quang của hợp chất này.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) có thể thu được làm tự do. Trong trường hợp này, có thể chuyển hóa hợp chất tự do bằng phương pháp thông thường thành muối mà có thể là được tạo bởi hợp chất hoặc thành hydrat hoặc solvat của hợp chất hoặc muối.

Theo cách khác, hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) có thể thu được làm muối muối, hydrat, hoặc solvat của hợp chất. Trong trường hợp này, dạng này có thể được chuyển hóa thành dạng tự do của hợp chất theo phương pháp thông thường.

Mỗi yếu tố tạo thành hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) có thể là chất đồng vị bất kỳ. Sáng chế bao hàm hợp chất có công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) chứa chất đồng vị này. Chất đồng vị trong hợp chất đề cập đến một biến thể của nhân tố trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có số nguyên tử giống

nhau (số lượng proton giống nhau) và số lượng khối khác nhau (tổng số proton và neutron). Các ví dụ về chất đồng vị chứa trong thuốc theo sáng chế bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử phospho, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử flo, và nguyên tử clo bao gồm 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F, và 36Cl. Cụ thể là, chất đồng vị phóng xạ, như 3H hoặc 14C, mà đã trải qua phân rã phóng xạ đã hữu ích trong, ví dụ, các thử nghiệm phân phối mô học in vivo đối với dược phẩm hoặc hợp chất. Các chất đồng vị ổn định hiếm khi thay đổi độ giàu mà không phân rã và cũng không có tính phóng xạ. Các chất đồng vị ổn định này vì thế có thể được sử dụng an toàn. Chất đồng vị trong hợp chất sử dụng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm theo sáng chế có thể được chuyển hóa theo phương pháp thông thường bằng cách thay chất phản ứng được sử dụng trong tổng hợp bằng chất phản ứng chứa chất đồng vị tương ứng.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) có thể được sử dụng làm tiền dược chất. Sáng chế cũng bao gồm tiền dược chất của hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d). Trong phạm vi này, "tiền dược chất" của sáng chế là dẫn xuất của hợp chất có công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) mà được chuyển hóa sau khi sử dụng cho hợp chất có công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) hoặc muối dược dụng của nó thông qua sự thoái biến nhờ enzym hoặc không nhờ enzym dưới các điều kiện sinh lý. Tiền dược chất có thể không hoạt hóa khi sử dụng cho bệnh nhân. Tiền dược chất có thể được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất hoạt tính có công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d).

Tiền dược chất được chuyển hóa thành, ví dụ, dược phẩm mong muốn ở độ pH cụ thể hoặc bằng cách hoạt hóa enzym. Tiền dược chất điển hình là hợp chất mà tạo thành axit *in vivo* tự do và hợp chất có nhóm este có thể hydro hóa. Nhóm este có thể hydro hóa này là, ví dụ, nhưng không giới hạn, nhóm được thể hiện bằng công thức -COORx, trong đó Rx được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{2-7} alkanoyloxymetyl, 1-(C_{4-9} alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-(C_{5-10} alkanoyloxy)-etyl,

(C_{3-6} alkoxy)carbonyloxymetyl, 1-[(C_{4-7} alkoxy)carbonyloxy]etyl, 1-metyl-1-[(C_{5-8} alkoxy)carbonyloxy]etyl, N-[(C_{3-9} alkoxy)carbonyl]aminometyl, 1-(N-[(C_{4-10} alkoxy)carbonyl]amino)etyl, 3-phtalidyl, 4-crotonolactonyl, γ-butyrolacton-4-yl, [N,N-di(C_{1-2} alkyl)amino]C_{2-3} alkyl (ví dụ, N,N-dimetylaminoetyl), (carbamoyl)C_{1-2} alkyl, [N,N-di(C_{1-2} alkyl)carbamoyl]C_{1-2} alkyl, (piperidino)C_{2-3} alkyl, (pyrolidino)C_{2-3} alkyl, và (morpholino)C_{2-3} alkyl.

Thuốc theo sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

Thuốc theo sáng chế chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), (II), (III), (I-a), (I-b), (I-c), hoặc (I-d) làm thành phần hoạt tính và chứa thêm chất mang dược dụng. Thuật ngữ "chất mang dược dụng" được sử dụng ở đây là một hoặc nhiều tá dược rắn hoặc lỏng tương thích hoặc nguyên liệu làm vi nang phù hợp sử dụng cho động vật có vú. Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây là tính dược có tính hiệu quả, an toàn, v.v.. Chất mang dược dụng thích hợp sử dụng cho động vật, tốt hơn là động vật có vú, được xử lý, từ góc độ an toàn và có độ tinh khiết cao.

Các ví dụ về chất có thể được sử dụng làm chất mang dược dụng gồm: đường như lactoza, glucoza, và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó như carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, và metylxenluloza; bột gôm tragacan; malt; gelatin; đá tan; chất bôi trơn thể rắn như axit stearic và magiê stearat; canxi sulfat; dầu thực vật như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô, và dầu cacao; các rượu polyhydric như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol, và polyetylen glycol; axit alginic; chất tạo nhũ tương như TWEEN; chất làm ướt như lexitin; chất tạo màu; chất tạo hương vị; chất tạo viên nén; chất ổn định; chất chống oxi hóa; chất khử trùng; nước phi pyrogen; nước muối đẳng trương; và dung dịch chất đệm phosphat.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chế phẩm có hoạt tính ức

chế NaPi-IIb hoặc thuốc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, hoặc suy thận mãn tính. Trong trường hợp này, các ví dụ về phương pháp sử dụng của nó bao gồm đường miệng, hậu môn, ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc dưới da), trong bể (intracisternal), trong âm đạo, trong bụng, trong bàng quang và khu trú (thuốc nhỏ, thuốc bột, thuốc mỡ, gel, hoặc kem), và xông (bên trong hốc mũi hoặc sử dụng xịt mũi). Các ví dụ về dạng định liều của nó bao gồm viên nén, viên nang, hạt, bột, viên tròn, dung dịch và huyền phù dùng đường miệng dạng nước và khô, và các dung dịch sử dụng ngoài đường tiêu hóa được cho vào các lọ chứa được chia thành các liều dùng riêng biệt. Nói cách khác, dạng định liều có thể được sử dụng cho các phương pháp sử dụng khác nhau bao hàm các chế phẩm giải phóng kiểm soát làm cấy dưới da.

Các chế phẩm này được bào chế theo phương pháp đã biết sử dụng các chất phụ da như các tá dược, chất bôi trơn (chất phủ), chất liên kết, chất gây rã, chất ổn định, chất làm dịu, và chất pha loãng.

Các ví dụ về tá dược có thể bao gồm các tinh bột như tinh bột, tinh bột khoai tây và tinh bột ngô, lactoza, xenluloza tinh thể, và canxi hydro phosphat.

Các ví dụ về chất phủ bao gồm etylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, senlac, bột đá tan, sáp carnauba, và parafin.

Các ví dụ về chất liên kết có thể bao gồm polyvinylpyrolidon, macrogol, và các hợp chất giống các hợp chất được liệt kê là tá dược.

Các ví dụ về chất gây rã có thể bao gồm các hợp chất giống các hợp chất được liệt kê là tá dược và các tinh bột đã biến đổi hóa học và xenluloza như croscarmenloza natri, tinh bột natri carboxymetyl, và polyvinylpyrolidon liên kết ngang.

Các ví dụ về chất ổn định có thể gồm: các p-hydroxybenzoat este như metylparaben và propylparaben; rượu như clobutanol, rượu benzyl, và rượu phenyletyl; benzalkoni clorua; các phenol như phenol và cresol; thimerosal; axit dehydroaxetic; và axit sorbic.

Các ví dụ về chất làm dịu có thể bao gồm chất tạo ngọt, chất làm dịu, và

chất tạo hương vị thường được sử dụng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể được bào chế sử dụng dung môi như etanol, phenol, clocresol, nước tinh khiết, hoặc nước chưng cất.

Các ví dụ về chất nổi bề mặt hoặc chất tạo nhũ tương có thể bao gồm polyoxyl 40 stearat và lauromacrogol.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm chế phẩm có hoạt tính ức chế NaPi-IIb, chế phẩm có hoạt tính ức chế PiT-1, chế phẩm có hoạt tính ức chế PiT-2 hoặc thuốc phòng và/hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, hoặc suy thận mãn tính, lượng dược phẩm theo sáng chế được sử dụng khác nhau phụ thuộc vào triệu chứng, độ tuổi, thể trọng, điều kiện sức khỏe, các thuốc khác, phương pháp sử dụng, v.v.. Trong trường hợp thuốc dùng đường miệng, liều lượng hữu hiệu thông thường, ví dụ, cho bệnh nhân (động vật máu ấm, cụ thể là người) tốt hơn là từ 1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ 1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, một ngày xét đến lượng thành phần hoạt tính (hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức (I)). Liều dùng hàng ngày cho người bệnh trưởng thành có thể trọng tốt hơn là từ 60 đến 1200 mg.

Dưới đây, các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế và các ví dụ sẽ được thể hiện.

Phương pháp tổng hợp chung

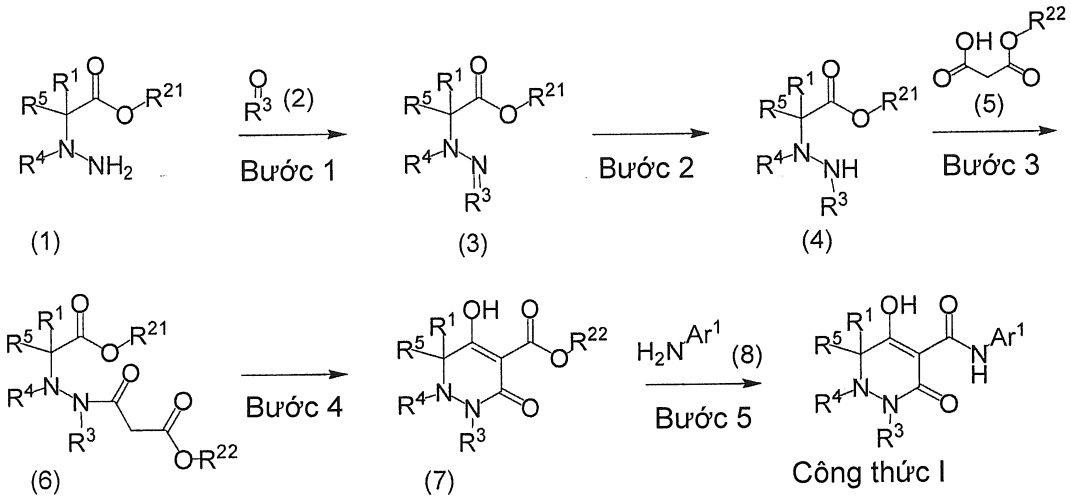
Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các phương pháp khác nhau. Một số phương pháp sẽ được mô tả theo các sơ đồ được thể hiện dưới đây. Các sơ đồ này được đề cập với mục đích minh họa, và sáng chế không bị giới hạn ở các phản ứng và điều kiện hóa học được mô tả ở đây. Mặc dù một số phần tử thế bị loại bỏ khỏi sơ đồ được thể hiện dưới đây cho dễ hiểu, sự loại bỏ này không nhằm giới hạn sự bộc lộ các sơ đồ. Các hợp chất điển hình theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các chất trung gian phù hợp, hợp chất đã biết trong lĩnh vực, và chất phản ứng. Theo các công thức của các phương pháp tổng hợp chung được mô tả dưới đây, các nhóm có thể biến đổi được thể hiện bằng R^1, R^2, v.v., và các biến được thể hiện bằng n, v.v., có cùng nghĩa như

nghĩa của nhóm có thể biến đổi được thể hiện bằng R^1, R^2, v.v., và các biến được thể hiện bằng n, v.v., trong các chất được thể hiện bằng các công thức chung được định nghĩa ở đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế được thể hiện dưới đây.

Sơ đồ 1 (A)

[Công thức 11]



trong đó R^{21} là C_{1-3} alkyl; R^{22} là C_{1-5} alkyl; và R^3=O (2) là andehyt hoặc keton được tạo thành bằng cách chuyển hóa nguyên tử cacbon ở vị trí liên kết của alkyl được thể hiện bằng R^3 thành carbonyl.

Bước 1 cho hợp chất có công thức (1) phản ứng với andehyt hoặc keton (2) trong dung môi thích hợp như metanol hoặc diclometan để tổng hợp hợp chất (3). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dẫn xuất hydrazon (3) thu được được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Số lượng lớn các phương pháp được sử dụng đã được báo cáo là phương pháp tổng hợp hydrazin (1) được thể hiện ở sơ đồ 1 (phản ứng này có thể được thực hiện theo, ví dụ, Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987, and Synthesis, (6), 423-424; 1979).

Bước 2 là khử hydrazon (3) dưới sự có mặt của chất khử như natri

xyanobohydrua hoặc boran pyridin trong dung môi thích hợp như metanol hoặc axit axetic để thu được hydrazin (4). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 50°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 60 giờ. Hydrazin (4) thu được được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Bước 3 là là cho hydrazin (4) phản ứng với một nửa este (5) sử dụng chất làm ngưng tụ như N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl morpholini clorua n-hydrat (DMT-MM), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl uroni hexaflophosphat (HATU), bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBrop), hoặc anhydrua vòng của axit 1-propanphosphonic (T3P) trong dung môi thích hợp như diclometan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, tetrahydrofuran, hoặc etyl axetat. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 50°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dạng este thu được (6) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Một nửa este (5) được thể hiện ở sơ đồ 1 có thể được tổng hợp từ axit Meldrum và rượu (phản ứng này có thể được thực hiện theo, ví dụ, Organic Letters, 7 (3), 463-465; 2005).

Bước 4 là dạng este tạo vòng (6) sử dụng bazơ như kali carbonat, xesi carbonat, natri metoxit, hoặc natri hydrua trong dung môi thích hợp như metanol, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, dietyl ête, hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 110°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dạng tạo vòng thu được (7) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Bước 5 là cho dạng tạo vòng (7) phản ứng với các amin khác nhau (8) trong dung môi thích hợp như benzen, toluen, xylen, etyl axetat, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hoặc dimetyl sulfoxit. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 50°C đến 120°C trong thời gian từ, ví dụ,

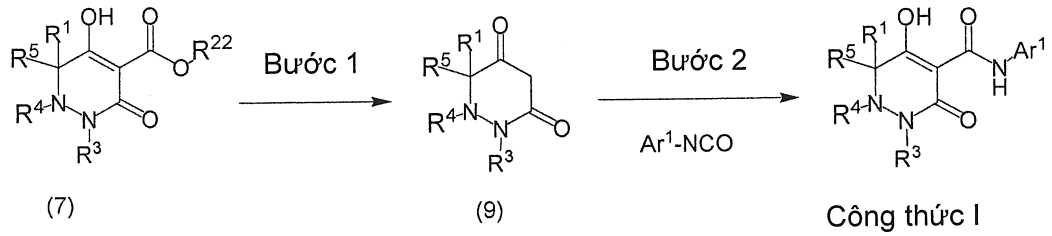
0,5 giờ đến 5 giờ. Dạng amit thu được (công thức I) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

R^{21} tốt hơn là metyl, và R^{22} tốt hơn là metyl hoặc i-butyl.

Hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp bằng phản ứng giữa dạng keto (9) và isoxyanat như được thể hiện ở sơ đồ 2 (Phương pháp B).

Sơ đồ 2 (Phương pháp B)

[Công thức 12]



trong đó R^{22} là như được định nghĩa ở sơ đồ 1.

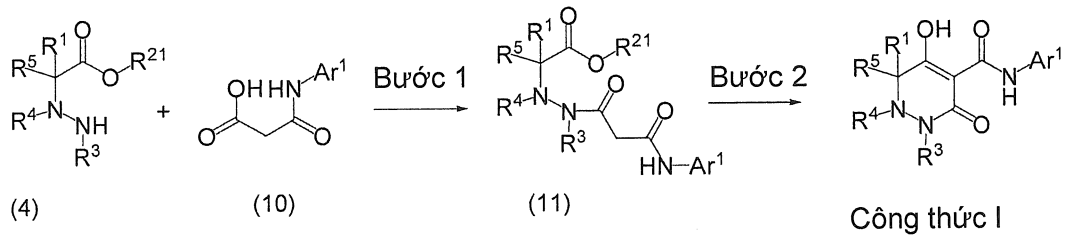
Dạng keto (9) làm sản phẩm ở bước 1 có thể được tổng hợp bằng decarboxyl hóa của dạng este (7) (phản ứng này có thể được thực hiện theo, ví dụ, Synthesis, (15), 2487-2491; 2009).

Bước 2 là cho dạng keto (9) phản ứng với isoxyanat dưới sự có mặt của bazơ như natri hydrua, kali carbonat, hoặc xesi carbonat trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 50°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 5 giờ. Dạng amit thu được (công thức I) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp bằng cách tạo vòng các dạng amit được thể hiện ở sơ đồ 3 (Phương pháp C).

Sơ đồ 3 (Phương pháp C)

[Công thức 13]



trong đó R^{21} là như được định nghĩa ở sơ đồ 1.

Bước 1 là cho hydrazin (4) phản ứng với một nửa amit (10) dưới sự có mặt của chất làm ngưng tụ như N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl morpholini clorua n-hydrat (DMT-MM), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl uroni hexaflophosphat (HATU), bromo-tris-pyrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBrop), hoặc anhydrua vòng của axit 1-propanphosphonic (T3P) trong dung môi thích hợp như diclometan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, axetonitril, tetrahydrofuran, hoặc etyl axetat. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 50°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dạng amit thu được (11) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

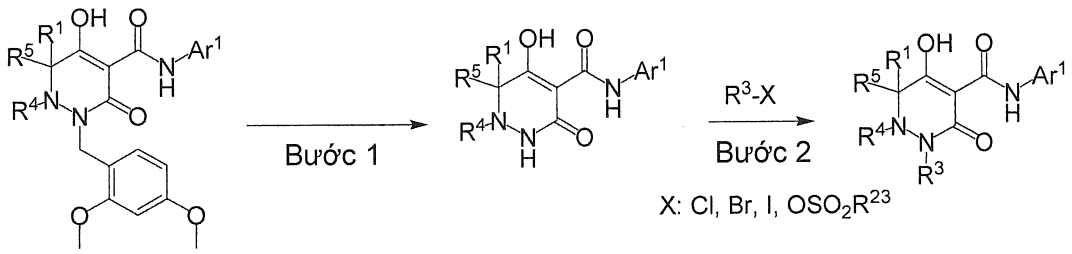
Một nửa amit (10) được thể hiện ở sơ đồ 3 có thể được tổng hợp từ axit Meldrum và amin (phản ứng này có thể được thực hiện theo, ví dụ, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (13), 3632-3636; 2009).

Bước 2 là tạo vòng dạng amit (11) sử dụng bazơ như natri metoxit, kali carbonat, xesi carbonat, hoặc natri hydrua trong dung môi thích hợp như metanol, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 110°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Hợp chất thu được có công thức I được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp bằng cách alkyl hóa như được thể hiện ở sơ đồ 4 (Phương pháp D).

Sơ đồ 4 (Phương pháp D)

[Công thức 14]



(12) (13) Công thức I

Ba phương pháp ví dụ của bước 1 sẽ được thể hiện dưới đây.

Phương pháp 1 là debenzyl hóa hợp hợp chất (12) sử dụng chất xúc tác paladi như paladi(0)-cacbon hoặc paladi(II) hydroxit-cacbon hoặc chất xúc tác platin như oxit platin (PtO_2) trong dung môi thích hợp như metanol, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, hoặc N,N-dimetylaxetamit ở khí quyển hydro. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 1 giờ đến 24 giờ. Phương pháp 2 là cho hợp chất (12) phản ứng dưới sự có mặt của chất làm oxy hóa như 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon hoặc amoni hexanitratoxerat(IV) trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc axetonitril. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 1 giờ đến 60 giờ. Phương pháp 3 là cho hợp chất (12) phản ứng dưới sự có mặt của axit hữu cơ như axit trifloaxetic hoặc axit triflometansulfonic trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc metanol. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 5 giờ. Dạng NH thu được (13) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

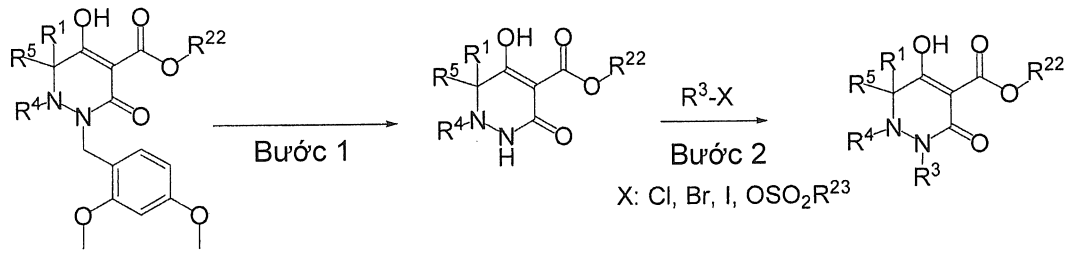
Bước 2 là cho dạng NH (13) phản ứng với chất alkyl hóa như alkyl halogenua hoặc alkyl sulfonat dưới sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, kali t-butoxit, hoặc kali pentoxit trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, hoặc dimetyl sulfoxit. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Hợp chất thu được có công thức I được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Ở -OSO_2R^{23} được thể hiện ở sơ đồ này, R^{23} là C_{1-5} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc aryl, trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc các nhóm alkyl. Các ví dụ cụ thể về R^{23} bao gồm metyl, triflometyl, phenyl, và 4-metylphenyl.

Hợp chất có công thức I cũng có thể được tổng hợp bằng cách alkyl hóa như thể hiện ở sơ đồ 5 (Phương pháp E).

Sơ đồ 5 (Phương pháp E)

[Công thức 15]



(14) (15) (7)

trong đó R^{22} là như được định nghĩa ở sơ đồ 1.

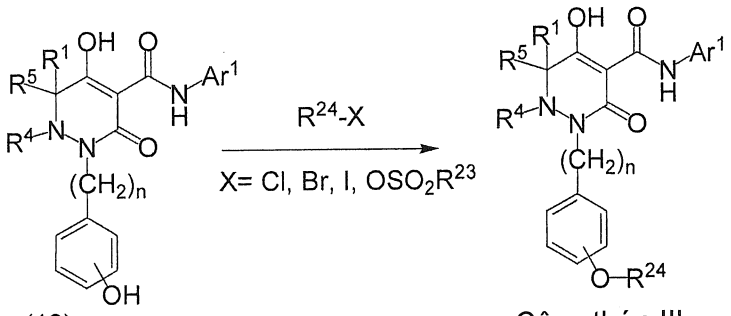
Phản ứng theo bước 1 của sơ đồ 5 (Phương pháp E) có thể được thực hiện theo cùng cách thức như ở bước 1 của sơ đồ 4 (Phương pháp D).

Phản ứng theo bước 2 của sơ đồ 5 (Phương pháp E) có thể được thực hiện theo cùng cách thức như ở bước 2 của sơ đồ 4 (Phương pháp D). Hợp chất có công thức I có thể thu được theo cùng cách thức như ở bước 5 của sơ đồ 1 từ dạng este thu được (7).

Phương pháp kết hợp vào mạch bên

Sơ đồ 6 (Phương pháp F)

[Công thức 16]



(16) Công thức III

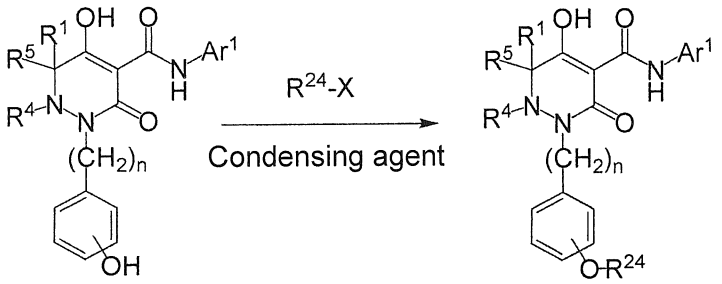
trong đó n là số nguyên được chọn từ 1 đến 10, và R^{24} là C_{1-8} alkoxy tùy ý

được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}.

Phương pháp theo sơ đồ 6 (Phương pháp F) là cho dẫn xuất phenol (16) phản ứng với chất alkyl hóa như alkyl halogenua hoặc alkyl sulfonat dưới sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrua, kali carbonat, xesi carbonat, kali t-butoxit, hoặc kali pentoxit trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimetylformamit, N,N-axetamit, dimetyl sulfoxit, hoặc axeton. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 12 giờ. Hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức III được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký. Hợp chất thu được ở sơ đồ 6 có thể được cho tham gia vào, nếu cần thiết, phản ứng khử bảo vệ các nhóm bảo vệ khác nhau và các quy trình khác để tổng hợp dẫn xuất.

Sơ đồ 7 (Phương pháp G)

[Công thức 17]



(16) Công thức III

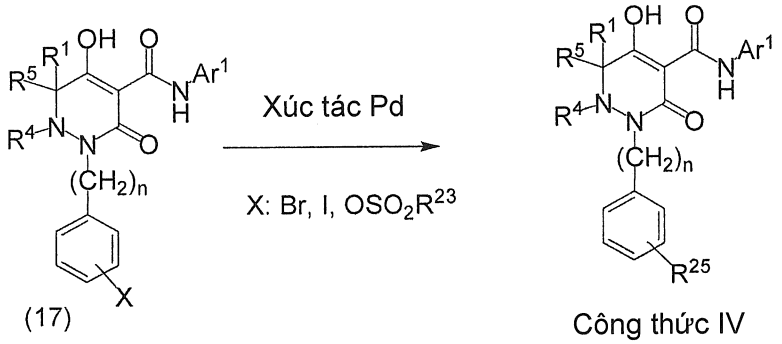
trong đó n và R^{24} là như được định nghĩa ở sơ đồ 6.

Phương pháp theo sơ đồ 7 (phương pháp G) là cho dẫn xuất phenol (16) phản ứng với các rượu khác nhau sử dụng chất phản ứng Mitsunobu thích hợp như dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), N,N,N',N'-tetraisopropylazodicarboxamit (TIPA), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (ADDP), hoặc N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit (TMAD) dưới sự có mặt của chất phản ứng phospho hữu cơ hoá trị ba thích hợp như triphenylphosphin hoặc tributylphosphin trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, axetonitril, toluen, hoặc benzen. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ,

ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức III được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký. Hợp chất thu được ở sơ đồ 7 có thể được cho tham gia vào, nếu cần thiết, phản ứng khử bảo vệ các nhóm bảo vệ khác nhau và các quy trình khác để tổng hợp dẫn xuất.

Sơ đồ 8 (Phương pháp H)

[Công thức 18]



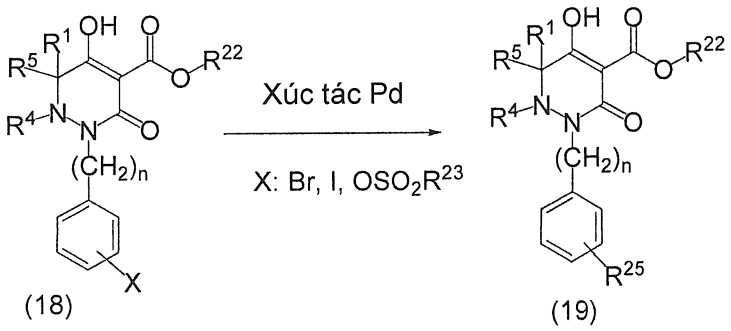
trong đó n là số nguyên được chọn từ 1 đến 10, và R^{25} là (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, hoặc C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}.

Phương pháp theo sơ đồ 8 (phương pháp H) là cho dẫn xuất bromobenzen hoặc iodobenzen (17) sử dụng chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($Pd(Ph_3P)_4$), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan ($PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$), paladi(II) axetat ($Pd(OAc)_2$), hoặc diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) ($PdCl_2(Ph_3P)_2$) được bổ sung, khi cần thiết, bằng phối tử phosphin như triphenylphosphin (Ph_3P), tri-t-butylphosphin (tBu_3P), hoặc tri-o-tolylphosphin ($(o\text{-}tol)_3P$), chất xúc tác đồng như đồng(I) iodua, và bazơ thích hợp như natri carbonat, trietylamin, hoặc kali carbonat trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, toluen, benzen, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, etanol, hoặc axetonitril để đưa vào đó, ví dụ, lưu huỳnh, alkan, alkyn,

hoặc alkoxycarbonyl. Khi R^{25} là (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, ví dụ, carbon monooxit và C_{1-4} rượu có thể được sử dụng làm chất phản ứng trong phản ứng. Khi R^{25} là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10} hoặc C_{2-10} alkynyl, ví dụ, axetylen hoặc (C_{1-8} alkyl)-C≡CH có thể được sử dụng làm chất phản ứng trong phản ứng. Khi R^{25} là C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, ví dụ, C_{1-4} alkylmercaptan có thể được sử dụng làm chất phản ứng trong phản ứng. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 60 giờ. Hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức IV được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký. Hợp chất thu được ở sơ đồ 8 có thể được cho tham gia, khi cần thiết, vào phản ứng hydro hóa một liên kết đôi và liên kết ba, phản ứng oxy hóa hoặc alkyl hóa nguyên tử lưu huỳnh, phản ứng khử bảo vệ các nhóm bảo vệ khác nhau, và các quy trình khác để tổng hợp dẫn xuất.

Sơ đồ 9 (Phương pháp I)

[Công thức 19]

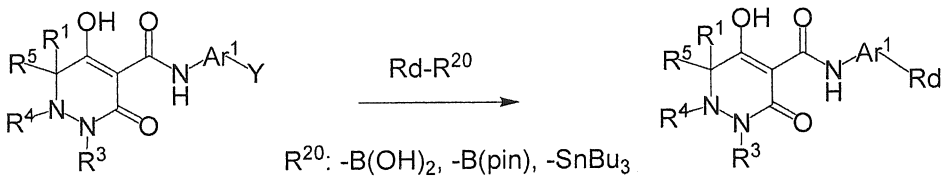


trong đó R^{22}, R^{23}, và R^{25} là như được định nghĩa ở các sơ đồ 1 và 8.

Phản ứng theo sơ đồ 9 (phương pháp I) có thể được thực hiện theo cùng cách thức như ở sơ đồ 8 với hợp chất (18) làm nguyên liệu ban đầu. Hợp chất có công thức IV có thể thu được theo cùng cách thức như ở bước 5 của sơ đồ 1 từ dạng este thu được (19).

Sơ đồ 10 (Phương pháp J)

[Công thức 20]



(20) Công thức V

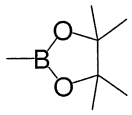
trong đó

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng Rb và/hoặc Rc; và

Rd được chọn từ heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

Các ví dụ về -B(pin) trong công thức nêu trên bao gồm cấu trúc sau:

[Công thức 21]

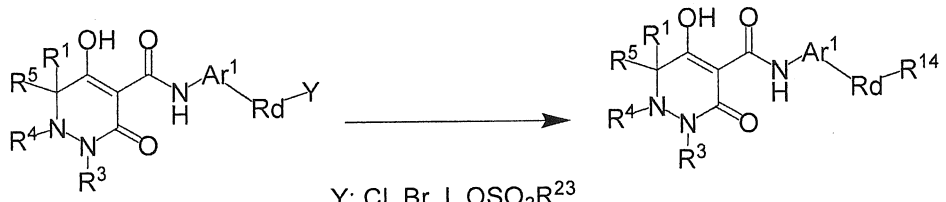


Phương pháp theo sơ đồ 10 (phương pháp J) là cho dẫn xuất aryl halogenua (20) phản ứng với axit aryl boronic, axit heteroaryl boronic, axit heteroxycloalkyl boronic, axit este của axit aryl boronic, este của axit heteroaryl boronic, este của axit heteroxycloalkyl boronic, aryltrialkyltin, heteroaryltrialkyltin, heteroxycloalkyltrialkyltin, hoặc tương tự sử dụng chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($Pd(Ph_3P)_4$), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$), ($PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$) của phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, hoặc paladi(II) axetat ($Pd(OAc)_2$) bổ sung, khi cần thiết, bằng phối tử phosphin như triphenylphosphin (Ph_3P), tri-t-butylphosphin (tBu_3P), hoặc tri-o-tolylphosphin ($(o\text{-}tol)_3P$) và bazơ thích hợp như natri carbonat, trietylamin, hoặc kali carbonat trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1,2-dimetoxyetan (DME), hoặc 1,4-dioxan trong khí quyển nitơ để đưa nhóm aryl vào đó. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời

gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 12 giờ. Dạng bisaryl thu được (công thức V) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Sơ đồ 11 (Phương pháp K)

[Công thức 22]



(21) Công thức VI

trong đó

R^{23} là như được định nghĩa ở trên;

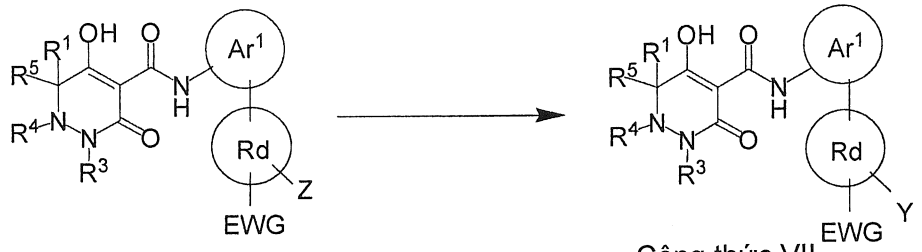
Ar^1 và Rd là như được định nghĩa ở sơ đồ 10; và

R^{14} được chọn từ xyano, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và $-NR^{27}R^{28}$ (mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl tùy ý được thế (C_{1-3} alkoxy)carbonyl).

Phương pháp theo sơ đồ 11 (phương pháp K) là cho heteroaryl halogenua hoặc heteroaryl este của axit sulfonic (21) phản ứng với nucleophil như amin, nitril, hoặc rượu, khi cần thiết dưới sự có mặt của bazơ như natri hydrua, natri alkoxit, kali carbonat, natri carbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc diazabixycloundexen (DBU) trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, hoặc dimetyl sulfoxit. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dạng bisaryl thu được (công thức VI) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Sơ đồ 12 (Phương pháp L)

[Công thức 23]



(22) Công thức VII

Z: F, Cl, Br, I, OSO_2R^{23}, NO_2

EWG: phần tử thế hút điện tử (CN, $COOCH_3$, SO_2CH_3, etc.)

trong đó

R^{23} là như được định nghĩa ở sơ đồ 11;

Rd là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; và

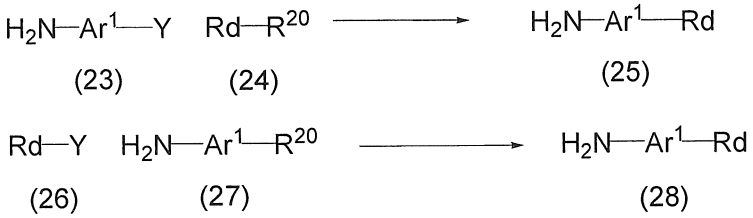
Y được chọn từ xyano, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và $-NR^{27}R^{28}$ (mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl tùy ý thế (C_{1-4} alkoxy)carbonyl).

Phương pháp theo sơ đồ 12 (phương pháp L) là cho heteroaryl halogenua, heteroaryl este của axit sulfonic, hoặc nitroheteroaryl (22) có phần tử thế đã rút electron (EWG) bằng nucleophile như amin, nitril, hoặc rượu, khi cần thiết dưới sự có mặt của bazơ như natri hydrua, natri alkoxit, kali carbonat, natri carbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc diazabixycloundexen (DBU) trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, hoặc dung môi rượu. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dạng bisaryl thu được (công thức VII) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Tổng hợp nguyên liệu ban đầu

Sơ đồ 13 (Phương pháp M)

[Công thức 24]



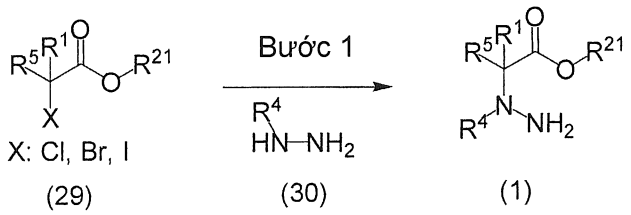
R^{20}: $B(OH)_2$, B(pin), $SnBu_3$
Y: Cl, Br, I, OSO_2R^7

trong đó Ar^1 và Rd là như được định nghĩa ở sơ đồ 10.

Theo sơ đồ 13 (phương pháp M), arylamin (8) (trong đó Rd là heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}) để sử dụng trong phản ứng của bước 5 của sơ đồ 1 được tổng hợp. Phương pháp này là cho aryl halogenua (23) hoặc (26) phản ứng với axit aryl boronic, este của axit aryl boronic, aryltrialkyltin, hoặc tương tự dưới sự có mặt của chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung, khi cần thiết, với bazơ như trietylamin, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, hoặc natri hydroxit trong dung môi thích hợp như nước, toluen, etanol, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. obtained bisaryl form (25) hoặc (28) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Sơ đồ 14 (Phương pháp N)

[Công thức 25]



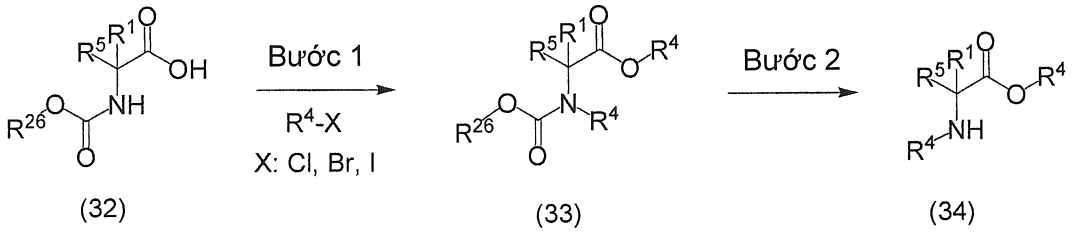
trong đó R^1, R^4, R^5, và R^{21} là như được định nghĩa ở trên.

Theo sơ đồ 14 (phương pháp N), hydrazin để sử dụng trong phản ứng của bước 1 của sơ đồ 1 được tổng hợp. Hợp chất (1) có thể được tổng hợp theo, ví

dụ, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2413-2418.

Sơ đồ 15 (Phương pháp O)

[Công thức 26]



(32) (33) (34)

trong đó R^{26} là benzyl, metyl, hoặc t-butyl, và R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở trên.

Theo sơ đồ 15 (phương pháp O), amin (34) để tổng hợp hydrazin (1) để sử dụng trong phản ứng của bước 1 của sơ đồ 1 được tổng hợp.

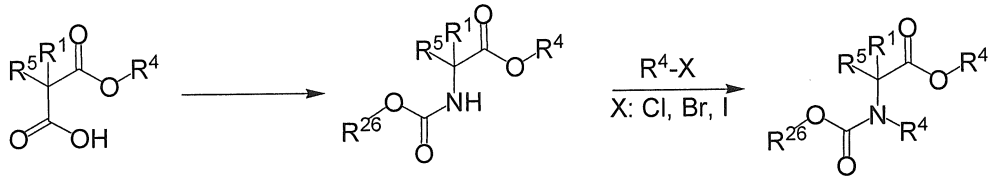
Bước 1 là N-alkyl hóa axit amino bảo vệ carbamat sử dụng chất phản ứng bazơ thích hợp như natri hydrua, kali carbonat, hoặc xesi carbonat hoặc muối bạc như oxit bạc(I) oxit dưới sự có mặt của alkyl halogenua trong dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, hoặc dimetyl sulfoxit. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 80°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 5 giờ. Dạng N-alkyl thu được (33) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký.

Bước 2 là khử bảo vệ carbamat (33), ví dụ, dưới sự có mặt của axit như axit clohydric hoặc axit trifloaxetic hoặc bằng cách khử hydro xúc tác dưới sự có mặt của chất xúc tác như paladi. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ, ví dụ, 0°C đến 50°C trong thời gian từ, ví dụ, 0,5 giờ đến 24 giờ. Dung môi được sử dụng là, ví dụ, một dung môi thích hợp như diclometan hoặc axetonitril cho các điều kiện có tính axit hoặc, ví dụ, dung môi như etyl axetat, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, hoặc metanol cho việc khử hydro xúc tác. Dạng N-alkyl thu được (34) được tách bằng kỹ thuật thông thường và có thể được tinh chế, khi cần thiết, bằng cách kết tinh hoặc sắc ký. Hydrazin (1) được thể hiện ở sơ đồ 1 có thể được tổng hợp từ amin (34) theo, ví dụ, Synthetic communications, 40, 654-660; 2010, Journal of Heterocyclic

Chemistry, 24 (3), 725-731; 1987, and Synthesis, (6), 423-424; 1979.

Sơ đồ 16 (Phương pháp P)

[Công thức 27]



(35) (36) (33)

trong đó R^1, R^4, R^5, và R^{26} là như được định nghĩa ở trên.

Theo sơ đồ 16 (phương pháp P), amino axit bảo vệ carbamat (36) để tổng hợp hợp chất (33) để sử dụng trong phản ứng của bước 1 của sơ đồ 15 được tổng hợp. Hợp chất (36) có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phản ứng chuyển vị Curtius đối với axit carboxylic (35) (phản ứng này có thể được thực hiện theo, ví dụ, J. Org. Chem., 1994, 59 (26), 8215-8219). Hợp chất (33) có thể được tổng hợp theo cùng cách thức như ở bước 1 của sơ đồ 15.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn theo các ví dụ tham khảo và các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nội dung của sáng chế sẽ được mô tả theo các ví dụ và các ví dụ tham khảo dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở nội dung của các ví dụ này. Tất cả các nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng mua được từ các nhà cung cấp thương mại hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Mỗi hợp chất được tinh chế bằng HPLC sử dụng hệ thống AutoPurification HPLC/MS (do Waters Corp. sản xuất). ^{1}H-NMR hoặc ^{13}C-NMR spectra được đo sử dụng Me_4Si làm chất chuẩn nội và Agilent 400-MR (do Agilent Technologies, Inc. sản xuất) hoặc AVANCE3 Cryo-TCI (Bruker Corp.) (s = bộ đơn, brs = bộ đơn rộng, d = bộ đôi, t = bộ ba, q = bộ bốn, dd = bộ bốn đúp, ddd = bộ đôi hai lần đúp, dt = bộ ba đúp, td = bộ ba đúp, và m = bộ bội). Phép đo phổ khối được thực hiện sử dụng quang phổ kế khối SQD (do Waters Corp. sản xuất), 2020 (do Shimadzu Corp. sản xuất), hoặc 2010EV (do Shimadzu Corp. sản xuất). Việc đo thời gian lưu và phép đo phổ khối trong

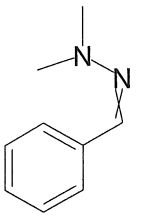
LCMS được thực hiện sử dụng các thiết bị và điều kiện phân tích dưới đây:

Bảng 1

Điều kiện phân tích LCMS Số	Thiết bị	Cột	Pha động và gradien
SMD-TFA05	nexera/2020	Kinetex 2,1mmI.D.x50mm	0,05%TFA/0,05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(1,5phút) → 0/100(0,5phút), 1ml/phút
SMD-TFA50	nexera/2020	Kinetex 2,1mmI.D.x50mm	0,05%TFA/0,05%TFA MeCN =50/50 → 0/100(1phút) → 0/100(1phút), 1ml/phút
SMD-fA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	H_2O(0,1%FA)/MeCN(0,1%FA) 95/5 → 0/100(1,5phút) → 100(0,6phút), 1ml/phút
SQD-AA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	10mMAcONH_4/MeOH =95/5 → 0/100(1phút) → 100(0,4phút), 1ml/phút
SQD-AA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	10mMAcONH_4/MeOH =50/50 → 0/100(0,7phút) → 100(0,7phút), 1ml/phút
SQD-fA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	H_2O(0,1%FA)/MeCN(0,1%FA) =95/5 → 0/100(1phút) → 100(0,4phút), 1ml/phút
SQD-fA50	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	H_2O(0,1%FA)/MeCN(0,1%FA) =50/50 → 0/100(0,7phút) → 100(0,7phút), 1ml/phút
SMD-AA05	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	10mM AcONH4/MeOH =95/5 → 0/100(1,5phút) → 100(0,7phút), 1ml/phút
QC-SMD-TFA05	nexera/2020	Acquity 2,1mmI.D.x50mm,	0,05%TFA/0,05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(1,5phút) → 0/100(0,5phút), 1ml/phút
Ph-SMD-TFA05	UFLC-MS 2010EV	shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm	0,05%TFA/0,05%TFA MeCN =95/5 → 0/100(2phút) → 0/100(1,1phút), 1ml/phút
ZQ-01	2525BGM/2996PDA/ZQ 2000	Chromolith Flash RP-18e 4,6mmI.D. x 25mm	10mM AcONH4/MeOH =95/5 → 0/100(3phút) → 100(2phút), 2ml/phút
SQD-TFA05	UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm	H_2O0,1%TFA)/MeCN(0,1%TFA) =95/5 → 0/100(1phút) → 100(0,4phút), 1ml/phút

Hợp chất có liên kết C=N trong công thức có cấu trúc hydrazon được thể hiện bằng công thức dưới đây

[Công thức 28]



được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần xác nhận cụ thể xem hợp chất này ở dạng cis hay dạng trans hay hỗn hợp của chúng.

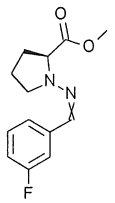
Ví dụ 1

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 29]



L-prolin metyl este hydroclorua (5,00g, 30,2mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (60,4ml), bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (6,03g, 31,7mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và bổ sung toluen, bổ sung natri nitrit (2,19g, 31,7mmol) để loại bỏ đẳng phí nước được tạo huyền phù trong diclometan (60,4ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-nitroso-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong axit axetic (30,2ml) và nước (30,2ml), sau đó bổ sung kẽm (19,7g, 302mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ. Sau khi bổ sung natri bicarbonat vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, bổ sung metanol (60,4ml) và 3-flo-benzandehyt (3,20ml, 30,2mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, chất thu được được cô dưới áp suất giảm và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,68g, 75%).

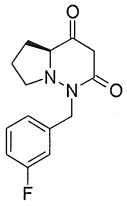
LCMS: m/z 251$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,97 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ hai

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion

[Công thức 30]



Hòa tan metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic (5,68g, 22,7mmol) trong axit axetic (22,7ml) và metanol (22,7ml), bổ sung natri xyanobohydrua (5,70g, 90,8mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô hỗn hợp dưới áp suất giảm và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-(3-flo-benzylamino)-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong tetrahydrofuran (22,7ml), bổ sung trikali phosphat (9,64g, 45,4mmol) và metyl este của axit clocarbonyl-axetic (2,67ml, 45,4mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri

bicarbonat bão hòa và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyl)-(2-metoxycarbonyl-axetyl)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong N,N-dimetylformamit (22,7ml), bổ sung xesi carbonat (22,2g, 68,1mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 9 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-(3-flo-benzyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahydro-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong axetonitril (227ml), bổ sung nước (0,41ml, 22,7mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,01g, 67%).

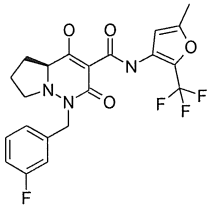
LCMS: m/z 263$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ ba

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 31]



Hòa tan (4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion (1,50g, 5,72mmol) trong N,N-dimetylformamit (4,00ml), và sau đó bổ sung 3-isoxyanato-5-metyl-2-triflometyl-furan (1,20g, 6,29mmol) và natri hydrua (50% theo trọng lượng phân tán trong dầu khoáng, 0,33g, 6,86mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng

trong 90 phút. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,62g, 63%).

LCMS: m/z 454$[M+H]^+$

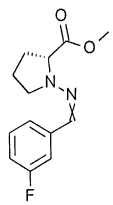
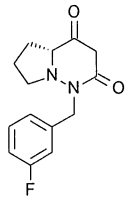
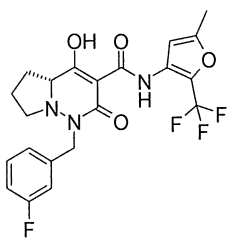
Thời gian lưu HPLC: 1,10 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Ví dụ 2

(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ D-prolin metyl este hydroclorua và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 2

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	Metyl este của axit (R)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	0,97	251
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,81	263
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,10	454

Ví dụ 3

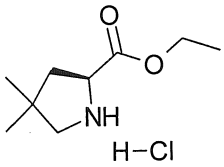
(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-6,6-dimetyl-N-[5-metyl-2-

(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Etyl este hydroclorua của axit (S)-4,4-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 32]

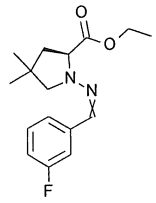
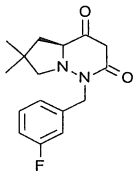
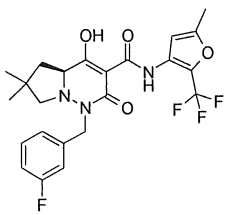


Bổ sung dung dịch 1,4-dioxan (4 M, 5,00ml) chứa hydro clorua vào 1-tert-butyl este 2-etyl este của axit (S)-4,4-dimetyl-pyrolidin-1,2-dicarboxylic (500mg, 1,84mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ etyl este hydroclorua và 3-flo-benzandehyt của axit (S)-4,4-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic.

Bảng 3

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	etyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-4,4-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,09	293
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl-6,6-dimetyl-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,94	291
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-6,6-dimetyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,15	482

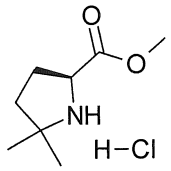
Ví dụ 4

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-7,7-dimetyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit (S)-5,5-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 33]



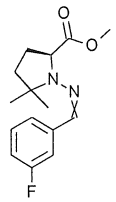
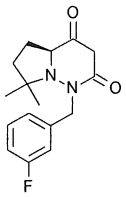
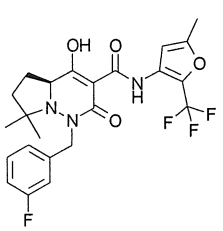
Hòa tan 1-tert-butyl este của axit (S)-5,5-dimetyl-pyrolidin-1,2-dicarboxylic (500mg, 2,06mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,06ml), và sau đó bổ sung xesi carbonat (1,00g, 3,08mmol) và iodometan (0,154ml, 2,47mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được (S)-5,5-dimetyl-pyrolidin-1,2-diaxit carboxylic 1-tert-butyl este 2-metyl este làm sản phẩm thô. Bổ sung dung dịch 1,4-dioxan (4 M, 5,00ml) chứa hydro clorua vào sản phẩm thô thu được, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (S)-5,5-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic đã thu được và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 4

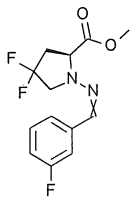
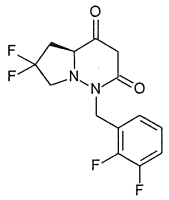
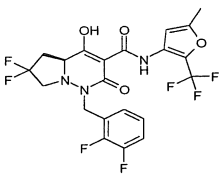
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-5,5-dimetyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,10	279
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-7,7-dimetyl-5,6-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,93	291
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-7,7-dimetyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,13	482

Ví dụ 5

(4aS)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6,6-diflo-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

(S)-4,4-diflopyrolidin-1,2-diaxit carboxylic 2-metyl 1-tert-butyl dieste được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, 2,3-diflobenzandehyt được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 3 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 5

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (S)-1-((2,3-diflobenzyliden)amino)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxylic	SMD-TFA05	1,24	305
	(4aS)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6,6-diflo-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SMD-TFA05	1,04	317
	(4aS)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-6,6-diflo-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,7-dihydro-4aH-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SMD-TFA05	1,55	508

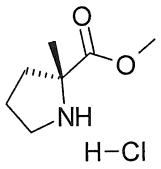
Ví dụ 6

(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 34]

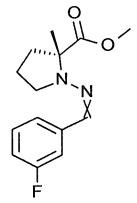
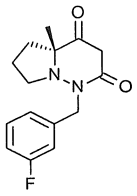
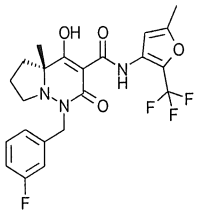


Hoà tan axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic (300mg, 2,32mmol) trong dioxan (1,20ml) và nước (0,60ml), và sau đó bổ sung natri hydroxit (139mg, 3,48mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (608mg, 2,79mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-tert-butyl este của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-1,2-dicarboxylic làm sản phẩm thô. Theo cách thức tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 4, hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (R)-2-metyl-pyrolidin-1,2-diaxit carboxylic 1-tert-butyl este làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 6

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (R)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,04	265
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,89	277
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,15	468

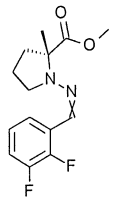
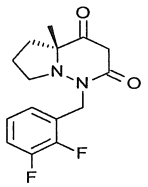
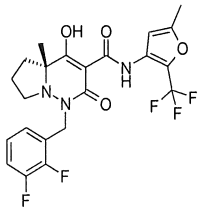
Ví dụ 7

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic thu được ở bước thứ nhất của ví dụ 6 và 2,3-diflo-benzandehyt.

Bảng 7

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (R)-1-[(2,3-diflo-benzyliden)-amino]-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,89	295
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,16	486

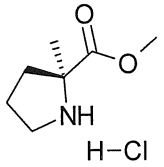
Ví dụ 8

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit (S)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 35]

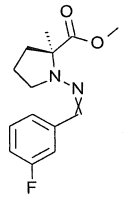
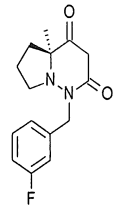
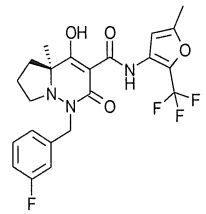


Theo cách thức tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 6, hợp chất nêu ở đề mục thu được từ axit (S)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (S)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic thu được ở bước thứ nhất và 3-flobenzandehyt.

Bảng 8

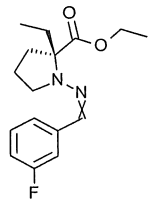
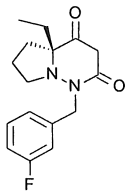
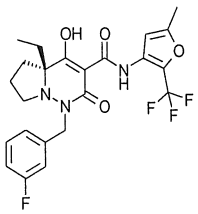
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,04	265
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,92	277
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,15	468

Ví dụ 9

(4aR)-4a-etyl-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ etyl este hydroclorua của axit (S)-2-etyl-pyrolidin-2-carboxylic và 3-flobenzandehyt.

Bảng 9

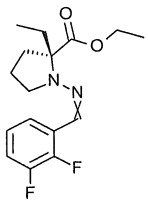
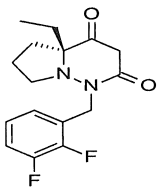
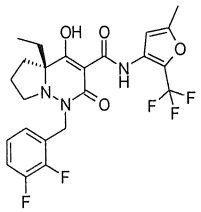
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	etyl este của axit (R)-2-etyl-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,14	293
	(4aR)-4a-etyl-1-[(3-(-flophenyl)metyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,96	291
	(4aR)-4a-etyl-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,22	482

Ví dụ 10

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-etyl-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ etyl este hydroclorua của axit (R)-2-etyl-pyrolidin-2-carboxylic và 2,3-diflobenzandehyt.

Bảng 10

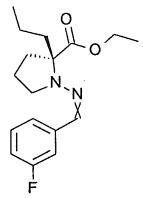
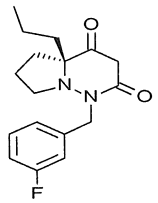
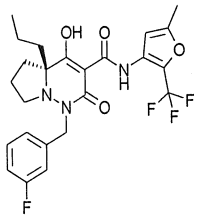
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	etyl este của axit (R)-1-[(2,3-diflo-benzyliden)-amino]-2-etyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,08	283
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-etyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,89	295
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-etyl-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,20	500

Ví dụ 11

(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ etyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic và 3-flobenzandehyt.

Bảng 11

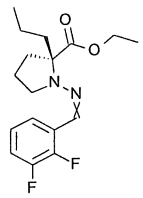
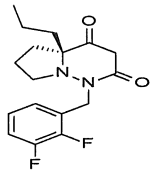
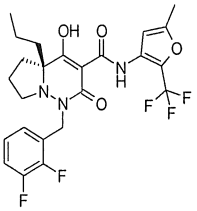
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	etyl este của axit (R)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-2-propyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,16	307
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,99	305
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,22	496

Ví dụ 12

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ este hydroclorua của axit (R)-2-propyl-pyrolidin-2-carboxylic etyl và 2,3-diflobenzandehyt.

Bảng 12

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	etyl este của axit (R)-1-[(2,3-diflo-benzyliden)-amino]-2-propyl-pyrolidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,25	325
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	1,03	323
	(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl-]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-4a-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,23	514

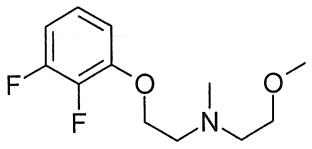
Ví dụ 13

6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

Bước thứ nhất

2,3-diflo-1-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzen

[Công thức 36]



Hoà tan 2,3-diflo-1-[2-cloetoxy]benzen (4,20g, 22,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (32,9ml), bổ sung N-(2-metoxyetyl)-N-metylamin (4,35g, 48,8mmol), kali iodua (6,08g, 36,6mmol), và trikali phosphat (7,77g, 36,6mmol) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C, bổ sung nước (47,0ml), và chất thu

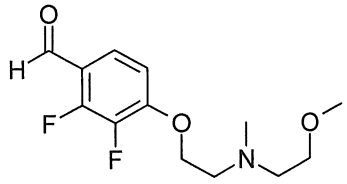
được được chiết bằng isopropyl axetat (47,0ml). Bổ sung axit clohydric 1N (47,0ml) vào lớp hữu cơ để chiết, bổ sung dung dịch natri hydroxit 5N nước (14,1ml) vào dung dịch nước thu được để bazơ hóa, và hỗn hợp được chiết bằng isopropyl axetat (47,0ml). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,15g, 95%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7,16-7,10 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,99-6,96 (1H, m), 4,15 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,22 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,59 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,28 (3H, s).

Bước thứ hai

2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzandehyt

[Công thức 37]



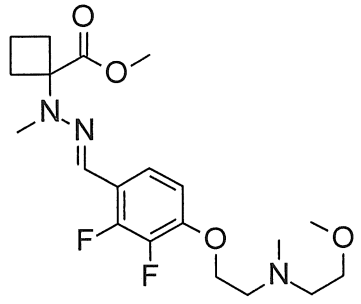
Hòa tan N,N-diisopropylamin (5,92ml) trong tetrahydrofuran (62,6ml), và dung dịch chứa n-butylliti trong hexan (1,6 M, 26,2ml, 41,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở -20°C. Sau khi khuấy hỗn hợp ở -20°C trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến -50°C, và dung dịch chứa 2,3-diflo-1-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzen (5,15g, 21,0mmol) trong tetrahydrofuran (21,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi khuấy hỗn hợp ở -40°C trong 2 giờ, bổ sung N,N-dimetylformamit (4,94ml), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến -15°C, bổ sung dung dịch chứa axit axetic (7,31ml) trong nước (26,1ml) và toluen (15,7ml) để chiết chất lỏng-chất lỏng. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan/trietylaphút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,90g, 50%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10,04 (1H, s), 7,69-7,64 (1H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 4,28 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,22 (3H, s), 2,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,28 (3H, s).

Bước thứ ba

Metyl 1-[[(E)-2,3-diflo-4-[2-[2-[metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat

[Công thức 38]



Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat paratoluensulfonat (1,75g, 5,54mmol) (xem ví dụ tham khảo 86) trong axit axetic (1,60ml, 27,7mmol) và nước (9,0ml), bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (0,45g, 6,59mmol) được hòa tan trong nước (1,00ml) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung etyl axetat (3,50ml) và natri clorua (1,00 g) vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ sau khi chiết chất lỏng-chất lỏng được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%. Bổ sung metanol (10,0ml) vào lớp hữu cơ sau khi rửa, và bổ sung axit clohydric 12N (3,60ml) ở -10°C. Bổ sung bột kẽm (0,73g, 11,1mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở -30°C, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Bổ sung nước amoniac 28% (3,66ml) vào hỗn hợp phản ứng, bổ sung dung dịch chứa 2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzandehyt (1,00g, 3,66mmol) trong etyl axetat (2,75ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, etyl axetat và dung dịch nước kali dihydrophosphat 15% được bổ sung để chiết chất lỏng-chất lỏng, và tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro sulfit 15% và dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,07g, 70%).

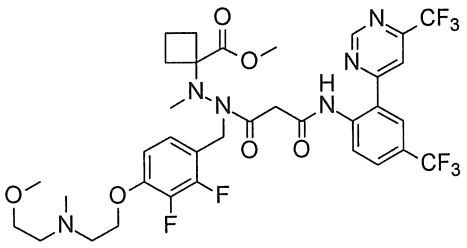
LCMS: m/z 414$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,65 phút (SQD-TFA05)

Bước thứ tư

Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat

[Công thức 39]



Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (1,00g, 2,42mmol) trong etyl axetat (8,1ml), bổ sung axit metansulfonic (1,18ml, 18,1mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 10 phút. Bổ sung 5-etyl-2-metylpyridin boran (0,72ml, 4,84mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Sau khi bổ sung metanol (0,81ml) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 5M (2,44ml), và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước trikali phosphat 25% vào hỗn hợp phản ứng để chiết chất lỏng-chất lỏng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 15%, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat làm sản phẩm thô.

Hòa tan sản phẩm thô thu được và 3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoat (Ví dụ tham khảo 82) (1,05g, 2,66mmol) trong etyl axetat (8,00ml) và N,N-dimetylformamit (4,00ml), pyridin (1,00ml) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat 1,7M, 2,85ml, 4,84mmol) được bổ sung ở -10°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước natri clorua

10% vào hỗn hợp phản ứng để chiết chất lỏng-chất lỏng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,90g, 97%).

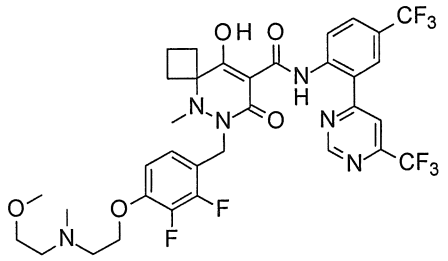
LCMS: m/z 791$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (SQD-TFA05)

Bước thứ năm

6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 40]



Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl-[3-oxo-3[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (2,06g, 2,60mmol) được tạo huyền phù trong isopropanol (28,8ml), bổ sung kali carbonat (718mg, 5,20mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung axit clohydric 1M (2,60ml, 2,60mmol), và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali dihydrophosphat 10% và dung dịch nước natri clorua 10%, lớp hữu cơ được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,72g, 87%).

Mặc dù tồn tại chất hỗ biến của hợp chất nêu ở đề mục, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR và

^{13}C-NMR của chất hỗ biến chính (clorofom-d) như dưới đây.

LCMS: m/z 759[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,91 phút (SQD-TFA05)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,57 (1H, s), 12,81 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 7,01 (1H, ddd, J = 9,1, 7,2, 1,8 Hz), 6,72 (1H, ddd, J = 8,7, 7,2, 1,3 Hz), 5,08-5,03 (1H, m), 4,19-4,16 (1H, m), 4,19-4,16 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,93 (2H, brs), 2,73 (2H, brs), 2,56 (1H, m), 2,43 (3H, brs), 2,41 (3H, s), 1,86 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,58 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 186,1 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,8 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,4 (qC, dd, J_{CF} = 248,4, 10,5 Hz), 147,9 (qC), 141,1 (qC, dd, J_{CF} = 248,0, 15,0 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, J_{CF} = 3,3 Hz), 127,8 (qC), 127,1 (CH), 126,9 (qC, q, J_{CF} = 33,6 Hz), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J_{CF} = 271,8 Hz), 120,5 (qC, q, J_{CF} = 275,4 Hz), 117,9 (qC, d, J_{CF} = 11,8 Hz), 115,9 (CH), 109,2 (CH, s), 92,3 (qC), 70,5 (CH_2), 68,1 (CH_2), 64,1 (qC), 58,9 (CH_3), 57,4 (CH_2), 56,3 (CH_2), 43,4 (CH_3), 41,5 (CH_2), 35,0 (CH_3), 32,4 (CH_2), 24,4 (CH_2), 13,4 (CH_2).

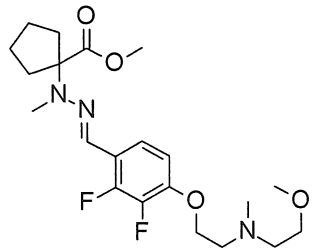
Ví dụ 14

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl 1-[[(E)-2,3-[diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat

[Công thức 41]



Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat paratoluensulfonat (3,60g, 10,9mmol) (xem ví dụ tham khảo 88) trong axit axetic (3,10ml, 54,2mmol) và nước (18,0ml), bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (0,91g, 13,2mmol) được hòa tan trong nước (2,00ml) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Etyl axetat (7,00ml) và natri clorua (2,00 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ sau khi chiết chất lỏng-chất lỏng được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%. Bổ sung metanol (20,0ml) vào lớp hữu cơ sau khi rửa, và bổ sung axit clohydric 12N (7,30ml) ở -10°C. Bổ sung bột kẽm (1,44g, 22,0mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở -30°C, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Bổ sung nước amoniac (7,30ml) vào hỗn hợp phản ứng, bổ sung dung dịch chứa 2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzandehyt (2,00g, 7,30mmol) (Bước thứ hai của ví dụ 13) trong etyl axetat (5,40ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, etyl axetat và dung dịch nước kali dihydrophosphat 15% được bổ sung để chiết chất lỏng-chất lỏng, và tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro sulfit 15% và dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,82g, 90%).

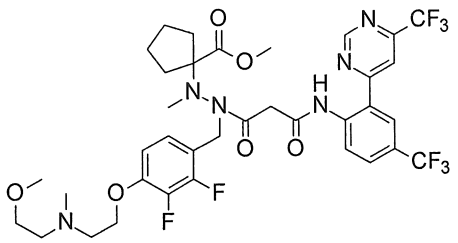
LCMS: m/z 428$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,61 phút (SQD-fA05)

Bước thứ hai

Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat

[Công thức 42]



Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat (1,00g, 2,34mmol) trong etyl axetat (10,0ml), bổ sung axit metansulfonic (1,14ml, 17,6mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 10 phút. Bổ sung 5-etyl-2-metylpyridin boran (0,70ml, 4,70mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Sau khi bổ sung metanol (1,00ml) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 5M (3,00ml), và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước trikali phosphat 25% vào hỗn hợp phản ứng để chiết chất lỏng-chất lỏng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 15%, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat làm sản phẩm thô.

Hòa tan sản phẩm thô thu được và 3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoat (1,00g, 2,54mmol) trong etyl axetat (8,00ml) và N,N-dimetylformamit (4,00ml), và sau đó pyridin (1,00ml) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat 1,7M, 2,75ml, 4,68mmol) được bổ sung ở -10°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung dung dịch nước natri clorua 10% vào hỗn hợp phản ứng để chiết chất lỏng-chất lỏng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 15%, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,82g, 97%).

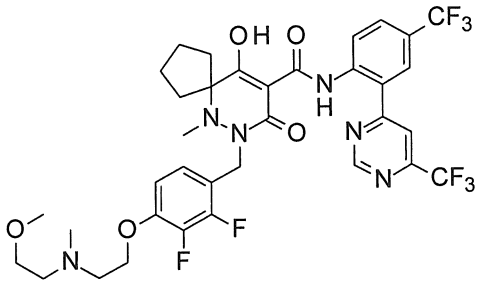
LCMS: m/z 805$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,74 phút (SQD-fA05)

Bước thứ ba

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 43]



Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat (500mg, 0,62mmol) được tạo huyền phù trong isopropanol (7,00ml), Bổ sung kali carbonat (175mg, 1,27mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 60°C trong 8 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung axit clohydric 1M (1,24ml, 1,24mmol), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali dihydrophosphat 10% và dung dịch nước natri clorua 10%, lớp hữu cơ được cô. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (432mg, 90%).

Mặc dù tồn tại chất hỗ biến của hợp chất nêu ở đề mục, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR của chất hỗ biến chính (clorofom-d) như dưới đây.

LCMS: m/z 773$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,95 phút (SQD-fA05)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,55 (1H, s), 12,83 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz),

5,05 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,19-4,18 (1H, m), 4,19 (2H, brs), 3,55 (2H, brs), 3,37 (3H, s), 2,96 (2H, s), 2,76 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,15 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,57 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,30 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 187,8 (qC), 169,9 (qC), 165,7 (qC), 163,1 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, J = 36,3 Hz), 150,4 (qC, dd, J_{CF} = 248,6, 10,6 Hz), 147,9 (qC), 141,1 (qC, dd, J_{CF} = 248,3, 14,7 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH), 127,8 (qC), 127,1 (CH), 126,9 (qC, q, J_{CF} = 33,4 Hz), 125,5 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J_{CF} = 272,1 Hz), 120,5 (qC, q, J_{CF} = 275,4 Hz), 117,6 (qC, q, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH), 109,3 (CH), 93,1 (qC), 71,4 (qC), 70,4 (CH_2), 68,0 (CH_2), 58,9 (CH_3), 57,3 (CH_2), 56,3 (CH_2), 43,3 (CH_3), 41,6 (CH_2), 37,6 (CH_2), 36,8 (CH_3), 31,4 (CH_2), 24,8 (CH_2), 23,3 (CH_2).

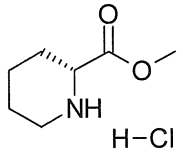
Ví dụ 15

(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit (R)-piperidin-2-carboxylic

[Công thức 44]

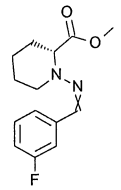
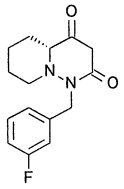
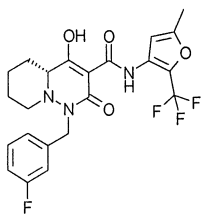


Hòa tan axit (R)-piperidin-2-carboxylic (300mg, 2,32mmol) trong metanol (4,64ml), thionyl clorua (0,508ml, 6,97mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (R)-piperidin-2-carboxylic thu được và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 13

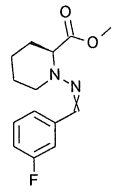
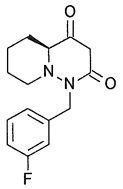
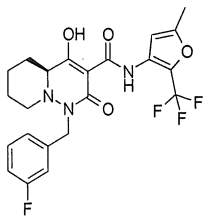
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (R)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-piperidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,02	265
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	0,90	277
	(4aR)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,17	468

Ví dụ 16

(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (S)-piperidin-2-carboxylic và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 14

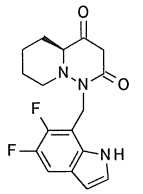
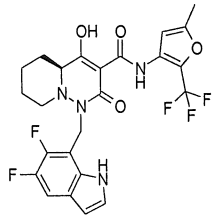
Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-piperidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,03	265
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin]-2,4-dion	SQD-AA05	0,91	277
	(4aS)-1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,16	468

Ví dụ 17

(4aS)-1-[(5,6-diflo-1H-indol-7-yl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (S)-piperidin-2-carboxylic và 5,6-diflo-1H-indol-7-carbandehyt.

Bảng 15

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (S)-1-[(5,6-diflo-1H-indol-7-ylmetylene)-amino]-piperidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,03	323
	(4aS)-1-[(5,6-diflo-1H-indol-7-yl)metyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	1,00	334
	(4aS)-1-[(5,6-diflo-1H-indol-7-yl)metyl]-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4aH-pyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,16	525

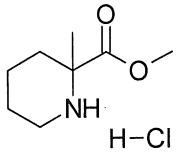
Ví dụ 18

1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit 2-metyl-piperidin-2-carboxylic

[Công thức 45]

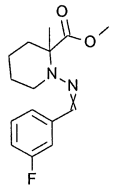
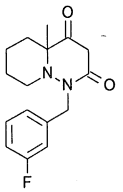
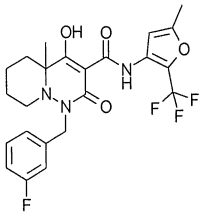


Theo cách thức tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 4, hợp chất nêu ở đề mục thu được từ 1-tert-butyl este của axit 2-metyl-piperidin-1,2-dicarboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit 2-metyl-piperidin-2-carboxylic thu được và 3-flo-benzandehyt.

Bảng 16

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit 1-[(3-flo-benzyliden)-amino]-2-metyl-piperidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,07	279
	1-[(3-flophenyl)metyl]-4a-metyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	ZQ-01	2,53	291
	1-[(3-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,18	482

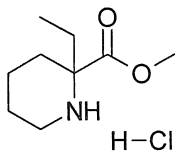
Ví dụ 19

1-[2,3-(diflophenyl)metyl]-4a-etyl-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit 2-etyl-piperidin-2-carboxylic

[Công thức 46]

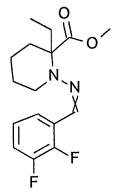
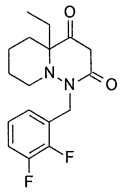
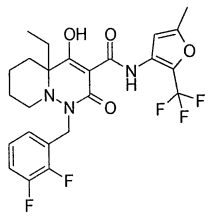


Theo cách thức tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 6, hợp chất nêu ở đề mục thu được từ hydroclorua của axit 2-etyl-piperidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit 2-etyl-piperidin-2-carboxylic và 2,3-diflo-benzandehyt.

Bảng 17

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit 1-{[1-(2,3-diflo-phenyl)-met-(Z)-yliden]-amino}-2-etyl-piperidin-2-carboxylic	SQD-AA05	1,16	311
	1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-etyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-2,4-dion	SQD-AA05	1,00	323
	1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4a-etyl-4-hydroxy-N-[5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl]-2-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,23	514

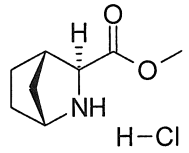
Ví dụ 20

(4aS,5S,8R)-1-(3-flobenzyl)-4-hydroxy-N-(5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl)-2-oxo-2,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-5,8-metanopyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl este hydroclorua của axit (1S,3S,6R)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylic

[Công thức 47]

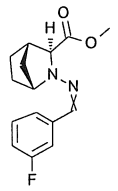
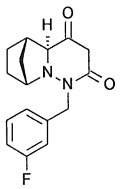
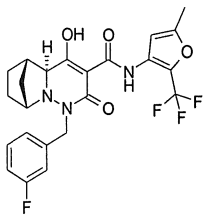


Hòa tan 2-tert-butyl este của axit (1R,3S,4S)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic (500mg, 2,07mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,07ml), bổ sung xesi carbonat (1,01g, 3,11mmol) và iodometan (0,155ml, 2,49mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, dung dịch nước natri thiosulfat 10%, và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-tert-butyl este 3-metyl este của axit (1R,3S,4S)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-2,3-dicarboxylic làm sản phẩm thô. Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan (4 M, 5,00ml) vào sản phẩm thô thu được, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Theo cách thức tương tự với các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1, các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp từ metyl este hydroclorua của axit (1S,3S,6R)-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylic và 3-flo-benzandehyt.

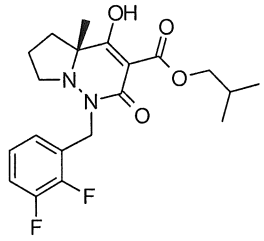
Bảng 18

Cấu trúc	Tên hợp chất	Điều kiện phân tích	Thời gian lưu HPLC (phút)	m/z
	metyl este của axit (1R,3S,4S)-2-[(3-flo-benzyliden)-amino]-2-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylic	SQD-AA05	1,02	277
	(4aS,5S,8R)-1-(3-flobenzyl)tetrahydro-1H-5,8-metanopyrido[1,2-b]pyridazin-2,4(3H,4aH)-dion	SQD-AA05	0,90	289
	(4aS,5S,8R)-1-(3-flobenzyl)-4-hydroxy-N-(5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl)-2-oxo-2,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-5,8-metanopyrido[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	SQD-AA05	1,17	480

Ví dụ tham khảo 1-1

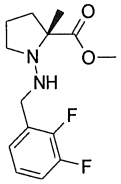
2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic

[Công thức 48]



Bước thứ nhất

[Công thức 49]

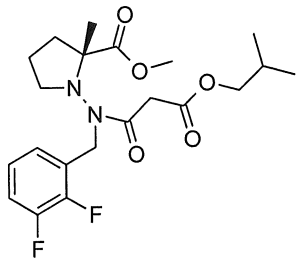


Hòa tan metyl este của axit (R)-1-((2,3-(diflobenzyliden)amino)-2-

metylpyrolidin-2-carboxylic (1,31g, 4,63mmol) trong metanol (4,6ml) và axit axetic (4,6ml), bổ sung xyano natri borohydrua (1,19g, 18,98mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1,34g, 102%) của metyl este của axit (R)-1-((2,3-(diflobenzyl)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic.

Bước thứ hai

[Công thức 50]



Hòa tan metyl este của axit (R)-1-((2,3-(diflobenzyl)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (3,24g, 11,39mmol) và axit 3-butyloxy-3-propionic (2,19g, 13,67mmol) trong diclometan (17,7ml), và sau đó bromotri(pyrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (6,9g, 14,81mmol) và trietylamin (6,37ml, 45,6mmol) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Diclometan và axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được metyl este của axit (R)-1-(N-(2,3-diflobenzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (4,58g, 94%).

LCMS: m/z 427$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,33 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

Hòa tan metyl este của axit (R)-1-(N-(2,3-diflobenzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (30,4g, 71,2mmol) trong N,N-

dimetylformamit (142ml), bổ sung xesi carbonat (69,6g, 214mmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp được để nguội, nó được cô dưới áp suất giảm, bổ sung axit clohydric 2N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-80% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,33g, 90%).

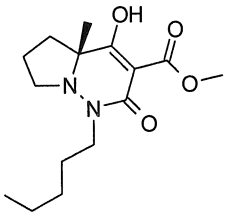
LCMS: m/z 395$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,05 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 1-2

Metyl (4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-1-pentyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat

[Công thức 51]



Pentyl andehyt thường (0,959g, 11,1mmol) được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để thu được metyl este của axit (R)-1-(pentylamino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (1,73 g) làm sản phẩm thô. Dẫn xuất hydrazin thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran (14ml), bổ sung trikali phosphat (6,41g, 30,2mmol) và metyl 3-clo-3-oxopropanoat (1,62ml, 15,1mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung etyl axetat (100ml) vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N, nước, và nước muối, nó được làm khô trên magiê sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được metyl este của axit (R)-1-(3-metoxy-3-oxo-N-pentylpropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (1,84g, 84%) làm dầu màu vàng. Hòa tan thể amit thu được (1,84g, 5,59mmol) trong N,N-

dimetylformamit (25ml), bổ sung xesi carbonat (5,47g, 16,8mmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat (50ml), và sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N, nước, và nước muối, nó được làm khô trên magiê sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,84 g).

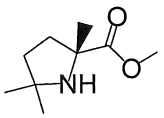
LCMS: m/z 297$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,22 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 2

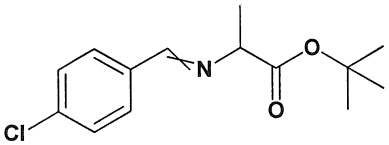
Metyl este của axit (R)-2,5,5-trimetylpyrolidin-2-carboxylic

[Công thức 52]



Bước thứ nhất

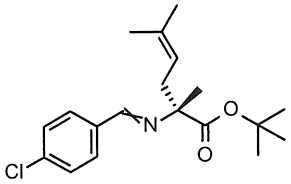
[Công thức 53]



Bổ sung 4-clobenzandehyt (0,736g, 5,23mmol) vào huyền phù chứa 2-amino propanoat tert-butyl este (0,80g, 5,51mmol) và magiê sulfat (0,66g, 5,51mmol) trong diclometan (7,3ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được được lọc, và chất lọc thu được được cô dưới áp suất giảm. Hòa tan chất cặn trong dietyl ête, rửa bằng nước và nước muối, và lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-((4-clobenzyliden)amino)propanoat tert-butyl este (1,29 g) làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

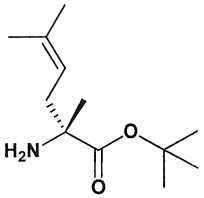
[Công thức 54]



Hòa tan 2-((4-clobenzyliden)amino)propanoat tert-butyl este (2,18g, 12,2mmol) thu được ở bước thứ nhất và (S)-4,4-dibutyl-2,6-bis(3,4,5-triflophenyl)-4,5-dihydro-3H-dinaphto[7,6,1,2-cde]azepini bromua (91mg, 0,122mmol) trong toluen (85ml), và 1-bromo-3-metyl-2-buten (1,71ml, 14,61mmol) và xesi hydroxit (9,13g, 60,9mmol) được bổ sung ở 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 4 giờ, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và được lọc. Chất lọc thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl este của axit (R)-2-((4-clobenzyliden)amino)-2,5-dimetylhex-4-enoic làm sản phẩm thô.

Bước thứ ba

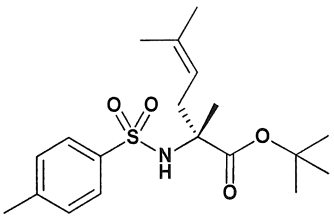
[Công thức 55]



Bổ sung từ từ axit clohydric 1N (97ml, 97mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (R)-2-((4-clobenzyliden)amino)-2,5-dimetylhex-4-enoic (4,09g, 12,2mmol) thu được ở bước thứ hai trong dietyl ête (97ml). Hỗn hợp phản ứng được được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được rửa bằng dietyl ête. Sau khi lớp nước được điều chỉnh đến pH 9, nó được chiết bằng diclometan. Các chất chiết được kết hợp, làm khô, và được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl este của axit (R)-2-amino-2,5-dimetylhex-4-enoic làm sản phẩm thô.

Bước thứ tư

[Công thức 56]



Tert-butyl este của axit (R)-2-amino-2,5-dimetylhex-4-enoic (1,03g,

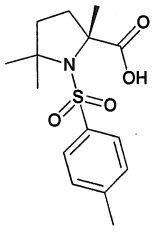
4,83mmol) thu được ở bước thứ ba được hòa tan trong diclometan (9,7ml), p-toluensulfonyl clorua (1,11g, 5,79mmol), trietylamin (0,81ml, 5,79mmol), và 4-dimetylaminopyridin (5,90mg, 0,048mmol) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Các chất chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và được lọc, và tiếp theo, chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được tert-butyl este của axit (R)-2,5-dimetyl-2-(4-metylphenylsulfonamit)hex-4-enoic (1,47g, 83%) làm dầu màu vàng.

LCMS: m/z 368$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,40 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ năm

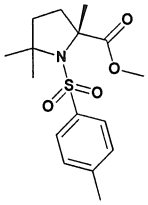
[Công thức 57]



Hòa tan tert-butyl este của axit (R)-2,5-dimetyl-2-(4-metylphenylsulfonamit)hex-4-enoic (1,47g, 4,00mmol) thu được ở bước thứ tư trong clorofom (16,0ml), và dung dịch dược làm lạnh đến 0°C. Bổ sung axit triflometansulfonic (0,14ml, 1,60mmol) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Các chất chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit (R)-2,5,5-trimetyl-1-tosylpyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ sáu

[Công thức 58]



Bổ sung iodometan (2,99ml, 4,80mmol) vào huyền phù chứa axit (R)-2,5,5-trimetyl-1-tosylpyrolidin-2-carboxylic (1,25g, 4,00mmol) thu được ở bước thứ năm và kali carbonat (829mg, 6,00mmol) trong N,N-dimetylformamit (16,0ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được metyl este của axit (R)-2,5,5-trimetyl-1-tosylpyrolidin-2-carboxylic (1,24g, 3,81mmol) làm chất rắn màu vàng nhạt.

LCMS: m/z 326$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,20 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ bẩy

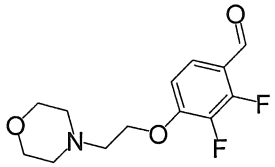
Hòa tan metyl este của axit (R)-2,5,5-trimetyl-1-tosylpyrolidin-2-carboxylic (1,24g, 3,81mmol) thu được ở bước thứ sáu trong metanol (38,1ml), và bổ sung magiê (1,85g, 76mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 28 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N, và lớp nước được rửa bằng diclometan. Lớp nước được điều chỉnh đến pH 9 và chiết bằng diclometan. Các chất chiết được kết hợp, làm khô trên natri sulfat, và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (611mg, 3,57mmol) làm dầu không màu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 2,36-2,30 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,69-1,53 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, s).

Ví dụ tham khảo 3

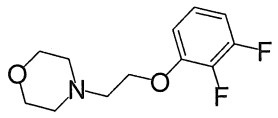
2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzandehyt

[Công thức 59]



Bước thứ nhất

[Công thức 60]



Bổ sung 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (4,72g, 25,4mmol), xesi carbonat (18,8g, 57,7mmol), và tetrabutylamoni iodua (0,511g, 1,38mmol) vào dung dịch chứa 2,3-diflophenol (3,00g, 23,1mmol) trong axetonitril (46,1ml), và khuấy hỗn hợp ở 65°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Hòa tan chất cặn trong etyl axetat, rửa bằng nước, dung dịch nước natri hydroxit 2N, nước, và nước muối, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được 4-(2-(2,3-diflophenoxy)etyl)morpholin (5,60g, 99%) làm dầu không màu.

LCMS: m/z 244$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,68 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Dung dịch chứa 4-(2-(2,3-diflophenoxy)etyl)morpholin (1,00g, 4,11mmol) và N,N,N',N'-tetrametyletylenediamin (0,62ml, 4,11mmol) trong tetrahydrofuran (13,7ml) được làm lạnh đến -78°C, và bổ sung n-butylliti (2,14ml, 5,34mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1 giờ, bổ sung N,N-dimetylformamit (0,35ml, 4,52mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng từ từ được gia nhiệt đến -10°C, và dừng phản ứng bằng dung dịch dung dịch amoni clorua nước bão hòa. Chiết lớp nước bằng etyl axetat, và các chất chiết được kết hợp và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18

(axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (758mg, 68%) làm dầu màu vàng.

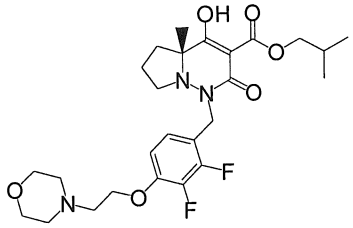
LCMS: m/z 272[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,62 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 4

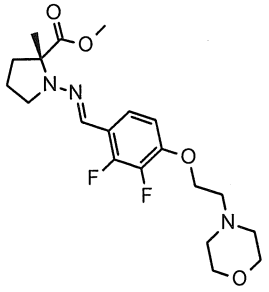
2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic

[Công thức 61]



Bước thứ nhất

[Công thức 62]



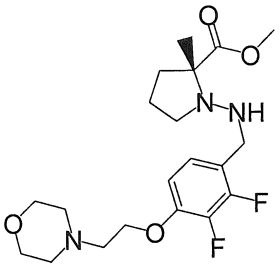
2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzandehyt và hydroclorua của axit metyl (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 1 được tiến hành để tổng hợp metyl (2R)-1-[(E)-[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylidenamino]-2-metylpyrolidin-2-carboxylat.

LCMS: m/z 412[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,95 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 63]



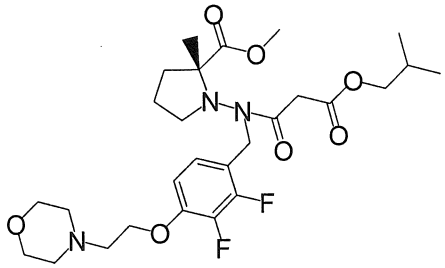
Metyl este của axit (R)-1-((2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyliden)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để thu được metyl este của axit (R)-1-((2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 414[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,63 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

[Công thức 64]



Metyl este của axit (R)-1-((2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic và axit 3-butyloxy-3-propionic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 1-2 được tiến hành để tổng hợp metyl este của axit (R)-1-(N-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic.

LCMS: m/z 556[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,03 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ tư

Metyl este của axit (R)-1-(N-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic được sử dụng, và

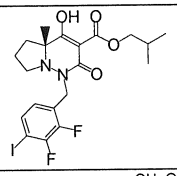
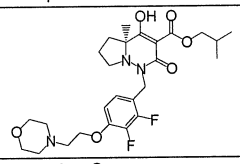
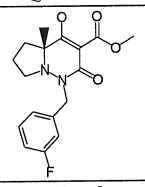
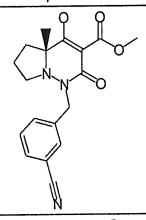
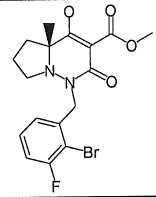
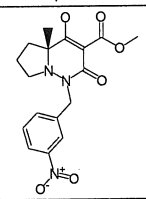
các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 1-2 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 524$[M+H]^+$

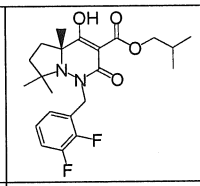
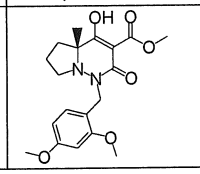
Thời gian lưu HPLC: 1,04 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Các chất trong gian este được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng chất phản ứng andehyt tương ứng và các dẫn xuất prolin để tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 1-1 hoặc Ví dụ tham khảo 1-2.

Bảng 19-1

Ví dụ tham khảo số	Este	LCMS Điều kiện phân tích số	Thời gian lưu (phút)	Chất trung gian este m/z
5		SQD-FA05	1,12	521 $[M+H]^+$
6		SQD-FA05	0,62	524 $[M+H]^+$
7		SMD-TFA50	0,47	335 $[M+H]^+$
8		SMD-TFA05	1,08	342 $[M+H]^+$
9		SMD-TFA50	0,88	413 $[M+H]^+$
10		SQD-FA05	0,82	362 $[M+H]^+$

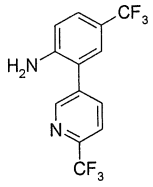
Bảng 19-2

11		SQD-FA05	1,12	423 $[M+H]^+$
12		SMD-TFA05	1,14	377 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 13

4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]anilin

[Công thức 65]



Bổ sung toluen (900ml), etanol (226ml), và nước (450ml) vào 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triflometyl)anilin (60,00g, 209mmol), 5-bromo-2-(triflometyl)pyridin (50,80g, 225mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (9,000g, 7,79mmol), và kali carbonat (129,0g, 930mmol) dưới khí quyển nitơ, và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung nước (1000ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/petroleum ête) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (63g, 98%).

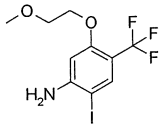
LCMS: m/z 307$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,99 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Ví dụ tham khảo 14

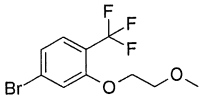
2-iodo-5-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)anilin

[Công thức 66]



Bước thứ nhất

[Công thức 67]



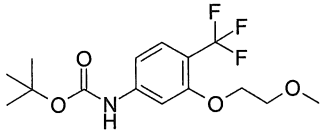
Hòa tan 2-metoxyetanol (0,097ml, 1,24mmol) trong N-metylpyrolidon (2ml) dưới khí quyển nitơ, bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng, phân tán dầu khoáng, 30mg, 1,24mmol), và sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, bổ sung 4-bromo-2-flo-1-(triflometyl)benzen (0,118ml, 0,823mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Bổ sung dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37 M vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-10% etyl axetat/hexan) để thu được 4-bromo-2-(2-metoxyetoxy)-1-(triflometyl)benzen (231,2mg, 94%).

Thời gian lưu HPLC: 0,63 phút (điều kiện phân tích SQD-AA50)

Giá trị Rf của TLC (tấm silicagel): 0,37 (10% etyl axetat/hexan)

Bước thứ hai

[Công thức 68]



Hòa tan 4-bromo-2-(2-metoxyetoxy)-1-(triflometyl)benzen (231,2mg, 0,773mmol), t-butyl của axit carbamic (109mg, 0,928mmol), paladi axetat (II) (5,21mg, 0,023mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (33,2mg, 0,07mmol), và xesi carbonat (353mg, 1,08mmol) trong 1,4-dioxan (5,2ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 100°C qua đêm. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0 - 20% etyl axetat/hexan) để thu được tert-butyl của axit (3-(2-metoxyetoxy)-4-

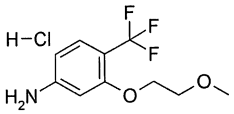
(triflometyl)phenyl)carbamic (192,5mg, 74%).

LCMS: m/z 334[M-H]$^-$

Thời gian lưu HPLC: 1,02 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ ba

[Công thức 69]



Dung dịch của hydro clorua 4 N/1,4-dioxan (3,9ml) được bổ sung vào tert-butyl este của axit (3-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)phenyl)carbamic (192,5mg, 0,574mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung ête/hexan (1/3) vào chất cặn thu được, chất rắn lắng xuống thu được bằng cách lọc, và chất thu được được làm khô dưới chân không để thu được 3-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)anilin hydroclorua (128,1mg, 82%).

LCMS: m/z 236[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,83 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ tư

Hòa tan 3-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)anilin hydroclorua (55,9mg, 0,206mmol) trong axit axetic (1,03ml), bổ sung N-iodosucxinimit (50,9mg, 0,226mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung etyl axetat, rửa bằng natri hydroxit 0,5N và nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0 - 40% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (69,2mg, 93%).

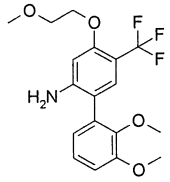
LCMS: m/z 362[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,19 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 15

2',3'-dimetoxy-4-(2-metoxyetoxy)-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amin

[Công thức 70]



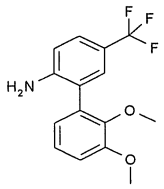
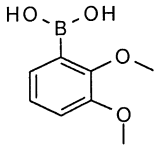
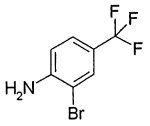
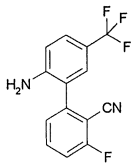
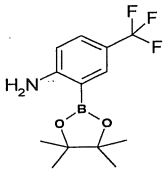
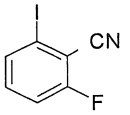
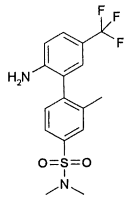
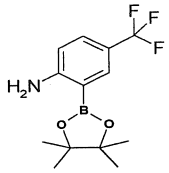
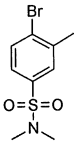
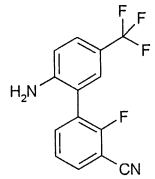
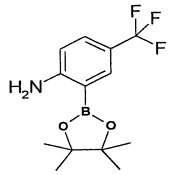
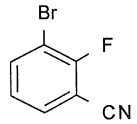
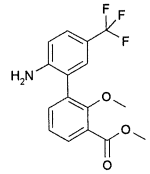
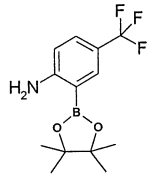
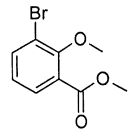
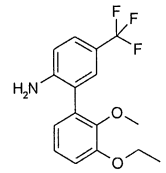
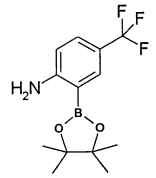
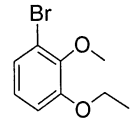
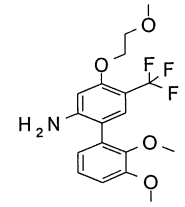
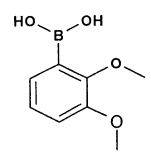
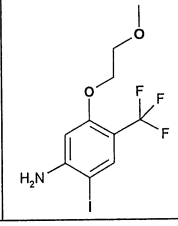
Bổ sung toluen (2,7ml) và etanol (1,1ml) vào 2-iodo-5-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)anilin (69,2mg, 0,192mmol), axit (2,3-dimetoxyphenyl)boronic (34,9mg, 0,192mmol), và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi (II) (7,9mg, 0,0096mmol), sau đó bổ sung dung dịch nước kali carbonat 2M (0,38ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0 - 40% etyl axetat/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (41,1mg, 58%).

LCMS: m/z 372$[M+H]^+$

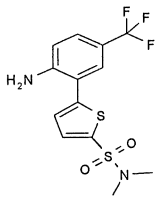
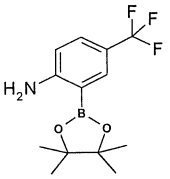
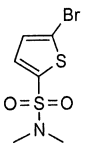
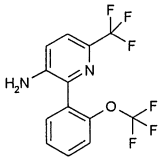
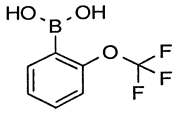
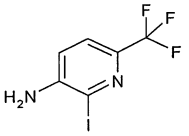
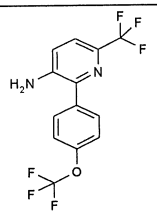
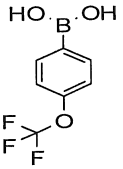
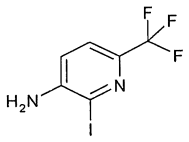
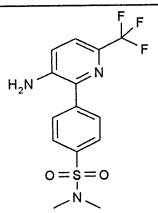
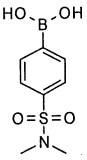
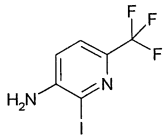
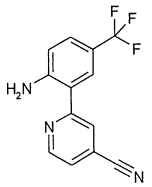
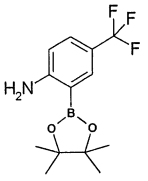
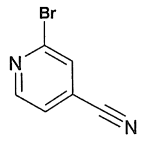
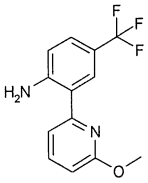
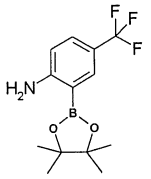
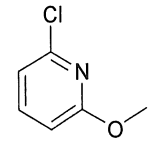
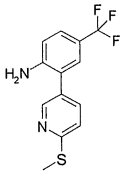
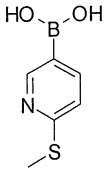
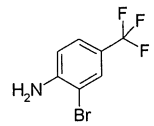
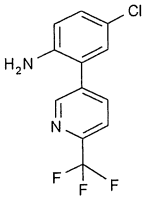
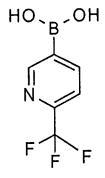
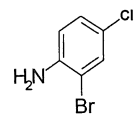
Thời gian lưu HPLC: 1,21 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Dẫn xuất axit boronic và halogenua được mô tả trong bảng dưới đây được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 13 hoặc Ví dụ tham khảo 15 được tiến hành để tổng hợp các chất trung gian anilin được mô tả trong bảng dưới đây.

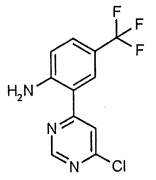
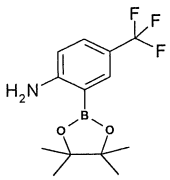
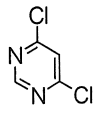
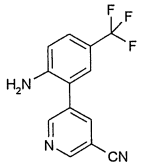
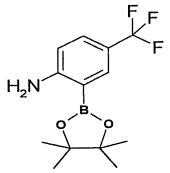
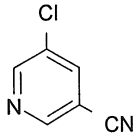
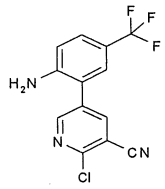
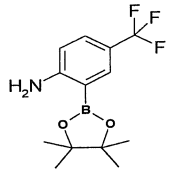
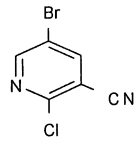
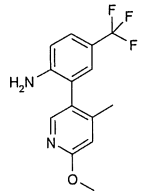
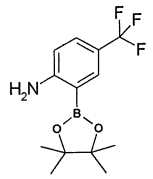
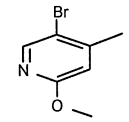
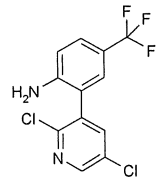
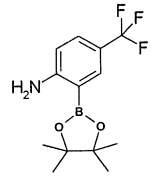
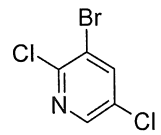
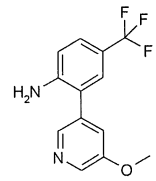
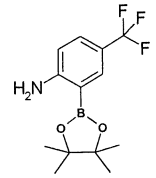
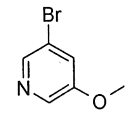
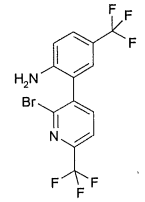
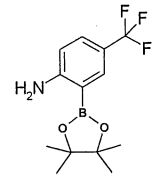
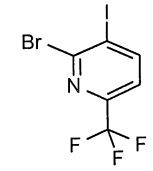
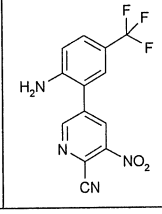
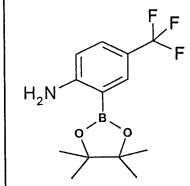
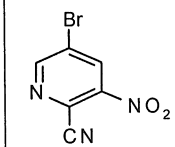
Bảng 20-1

Ví dụ tham khảo số	Anilin	Dẫn xuất axit boronic	Halogenua	Chất trung gian anilin m/z
16				298 $[M+H]^+$
17				281 $[M+H]^+$
18				359 $[M+H]^+$
19				281 $[M+H]^+$
20				326 $[M+H]^+$
21				312 $[M+H]^+$
22				372 $[M+H]^+$

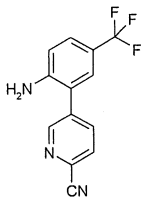
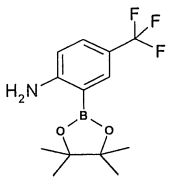
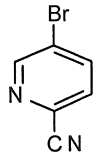
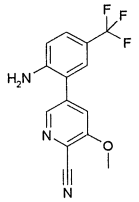
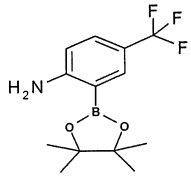
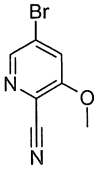
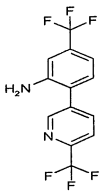
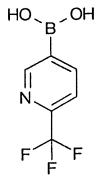
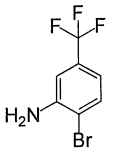
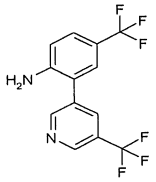
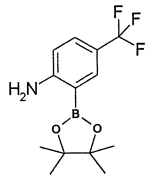
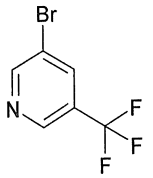
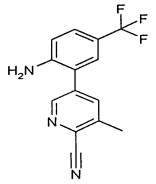
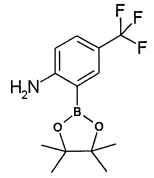
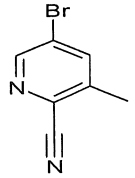
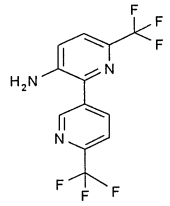
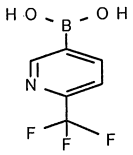
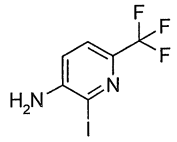
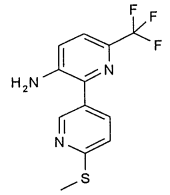
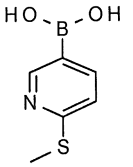
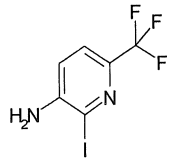
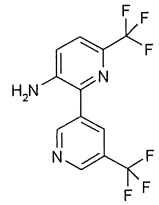
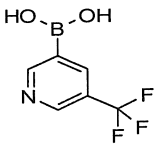
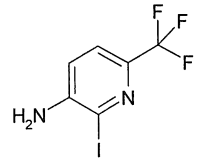
Bảng 20-2

23				351 $[M+H]^+$
24				323 $[M+H]^+$
25				323 $[M+H]^+$
26				346 $[M+H]^+$
27				264 $[M+H]^+$
28				267 $[M-H]^-$
29				285 $[M+H]^+$
30				273 $[M+H]^+$

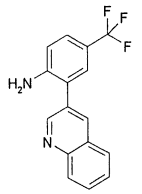
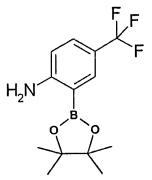
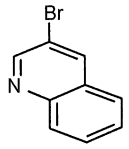
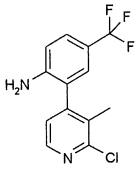
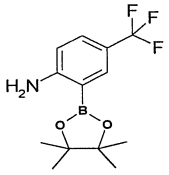
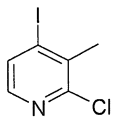
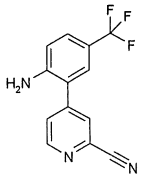
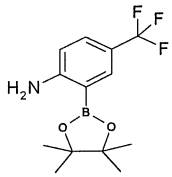
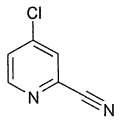
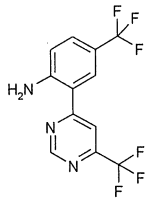
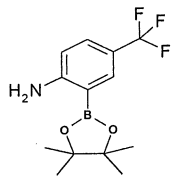
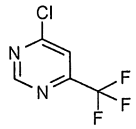
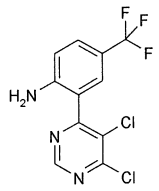
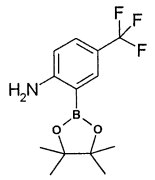
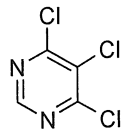
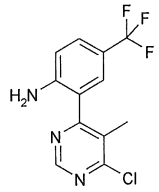
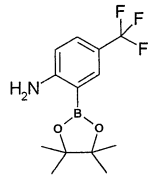
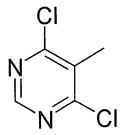
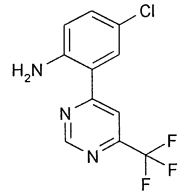
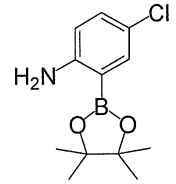
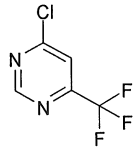
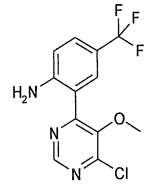
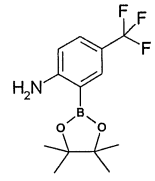
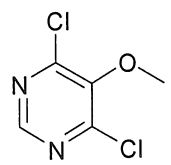
Bảng 20-3

31				274 $[M+H]^+$
32				264 $[M+H]^+$
33				298 $[M+H]^+$
34				283 $[M+H]^+$
35				307 $[M+H]^+$
36				269 $[M+H]^+$
37				385 $[M+H]^+$
38				307 $[M-H]^-$

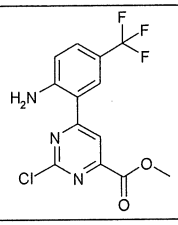
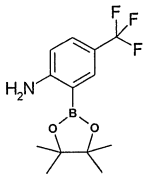
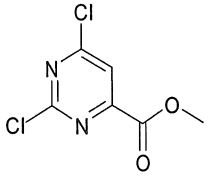
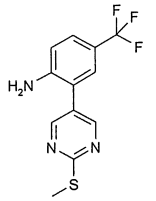
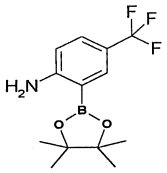
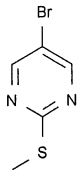
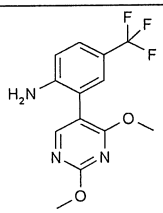
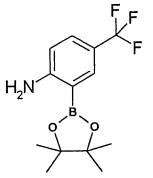
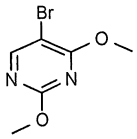
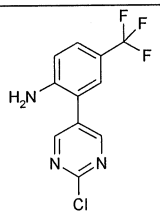
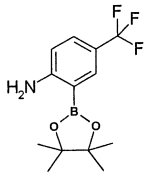
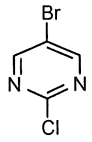
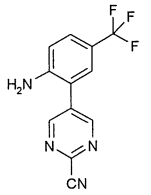
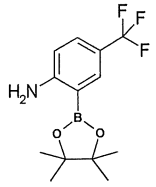
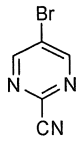
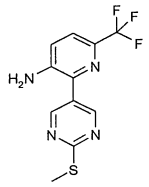
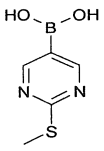
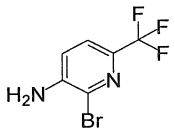
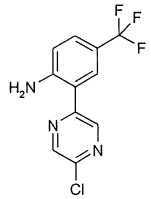
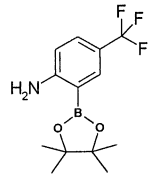
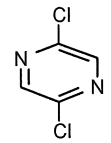
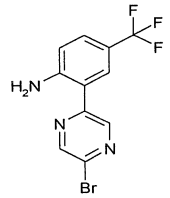
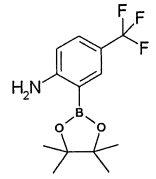
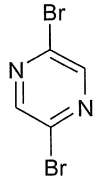
Bảng 20-4

39				264 $[M+H]^+$
40				294 $[M+H]^+$
41				307 $[M+H]^+$
42				307 $[M+H]^+$
43				278 $[M+H]^+$
44				308 $[M+H]^+$
45				286 $[M+H]^+$
46				308 $[M+H]^+$

Bảng 20-5

47				289 $[M+H]^+$
48				287 $[M+H]^+$
49				264 $[M+H]^+$
50				308 $[M+H]^+$
51				308 $[M+H]^+$
52				288 $[M+H]^+$
53				274 $[M+H]^+$
54				304 $[M+H]^+$

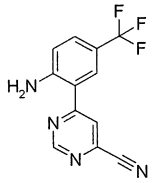
Bảng 20-6

55				332 $[M+H]^+$
56				286 $[M+H]^+$
57				300 $[M+H]^+$
58				274 $[M+H]^+$
59				263 $[M-H]^-$
60				287 $[M+H]^+$
61				274 $[M+H]^+$
62				319 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 63

6-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)pyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 71]



Hòa tan 2-(6-clopyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin (1,0g, 3,65mmol) và 1,4-diazabixyclo[2.2.2]oxtan (0,246g, 2,19mmol) trong dimetylsulfoxit (3ml), bổ sung dung dịch nước (3ml) chứa kali xyanua (0,95g, 14,6mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (40 - 100% axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (365,6mg, 38%).

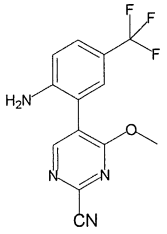
LCMS: m/z 265$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,16 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 64

5-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)-4-metoxypyrimidin-2-cacbonitril

[Công thức 72]



Hỗn hợp bao gồm 2-(2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)anilin (89mg, 0,293mmol), kẽm dixyanua (20,65mg, 0,176mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (18,07mg, 0,032mmol), và sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)·clorofom (30,3mg, 0,029mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5ml) được gia nhiệt và khuấy dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 1 giờ. Ngoài ra, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt và khuấy ở 110°C trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril-nước, 0,03% axit fomic) để thu được 5-(2-amino-5-

(triflometyl)phenyl)-4-metoxypyrimidin-2-cacbonitril (57mg, 66%).

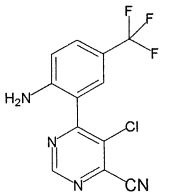
LCMS: m/z 295[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,82 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 65

6-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)-5-clopyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 73]



2-(5,6-diclopyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 63 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

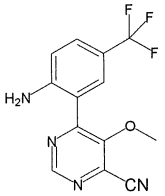
LCMS: m/z 299[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,82 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 66

6-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)-5-metoxypyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 74]



2-(6-clo-5-metoxypyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 63 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

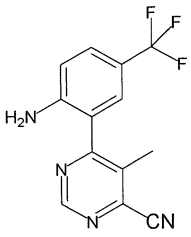
LCMS: m/z 295[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 67

6-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)-5-metylpyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 75]



2-(6-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 63 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

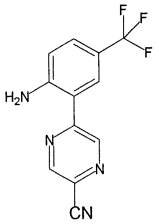
LCMS: m/z 279$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,78 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 68

5-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)pyrazin-2-cacbonitril

[Công thức 76]



Hỗn hợp bao gồm 2-(5-bromopyrazin-2-yl)-4-(triflometyl)anilin (27,6mg, 0,087mmol), kẽm dixyanua (6,1mg, 0,052mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5mg, 0,0043mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,4ml) được gia nhiệt và khuấy dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril-nước, 0,03% axit fomic) để thu được 5-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)pyrazin-2-cacbonitril.

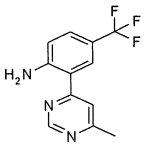
LCMS: m/z 265$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 69

2-(6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin

[Công thức 77]



Hòa tan 2-(6-clopyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin (51,9mg, 0,19mmol), trimetyl boroxin (0,053ml, 0,379mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (13,3mg, 0,019mmol), và trikali phosphat (161mg, 0,759mmol) trong 1,4-dioxan (0,95ml), và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 1 giờ. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0 - 30% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,4mg, 57%).

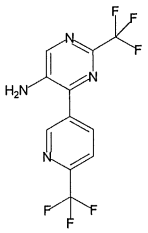
LCMS: m/z 254$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,93 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Ví dụ tham khảo 70

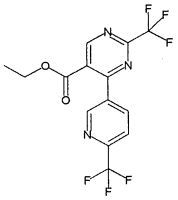
2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-amin

[Công thức 78]



Bước thứ nhất

[Công thức 79]



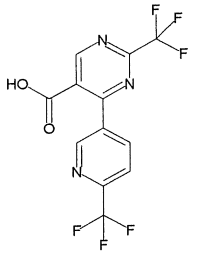
Etyl este của axit 4-iodo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic và axit (6-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 13 được tiến hành để tổng hợp etyl este của axit 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic.

LCMS: m/z 366$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,26 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 80]



Hòa tan etyl este của axit 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic thu được ở bước thứ nhất (36mg, 0,10mmol) trong dung dịch hỗn hợp bao gồm etanol (1ml) và nước (1ml), và bổ sung natri hydroxit (7,9mg, 0,20mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung môi được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung axit clohydric 1N (5ml) vào chất cặn. Sau khi chất thu được được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic làm sản phẩm thô (30 mg).

LCMS: m/z 338$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,05 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

Bổ sung N,N-dimetylformamit (1,5ml) vào axit 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic thu được ở bước thứ hai (30mg, 0,09mmol), trietylamin (8,9mg, 0,09mmol), và diphenylphosphoryl azit (DPPA, 24,3mg, 0,09mmol), và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Nước (1,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N, và sau khi chất thu được được chiết bằng etyl axetat, nó được làm khô trên magiê sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26 mg) làm sản phẩm thô.

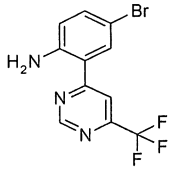
LCMS: m/z 309$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,08 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 71

4-bromo-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin

[Công thức 81]



2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin và 4-clo-6-(triflometyl)pyrimidin lần lượt được sử dụng làm chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 13 được tiến hành để thu được 2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin. 1-bromopyrolidin-2,5-dion (66,2mg, 0,372mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (89mg, 0,372mmol) trong axit axetic (0,94ml)/nước (0,0067ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 55°C và khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và tiến hành loại bỏ đẳng phí bằng toluen ba lần. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, 50%) làm chất rắn màu vàng.

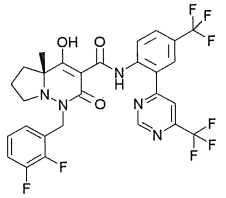
LCMS: m/z 318$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,24 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 21

(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 82]



Hòa tan 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (20mg, 0,0567mmol) và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 50, 18mg, 0,0596mmol) trong toluen (0,2ml), và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 3,5 giờ. Sau khi hỗn hợp được để nguội, chất thu được được

cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36mg, 99%).

LCMS: m/z 628$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,17 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Chất hỗ biến chính

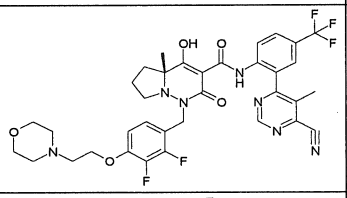
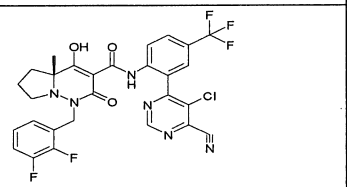
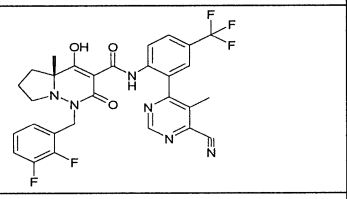
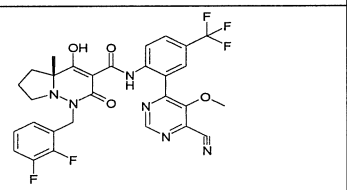
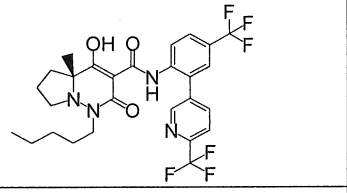
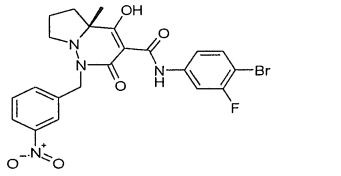
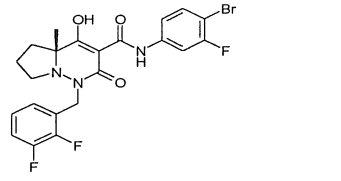
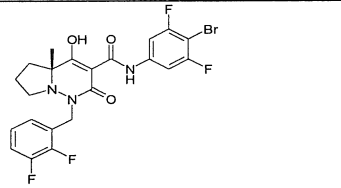
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,47 (1H, s), 12,91 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,10 (2H, m), 7,05-7,03 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,47 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,33 (1H, ddd, J = 9,0, 9,0, 3,2 Hz), 2,76 (1H, ddd, J = 9,0, 8,7, 8,7 Hz), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,69-1,64 (2H, m), 1,00 (3H, s).

Chất hỗ biến phụ

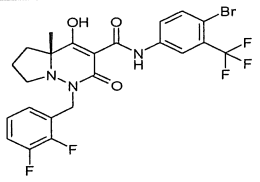
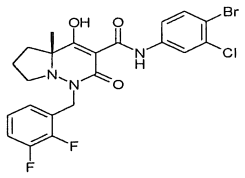
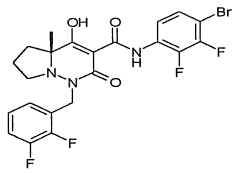
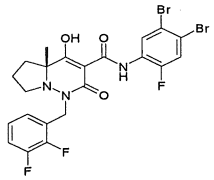
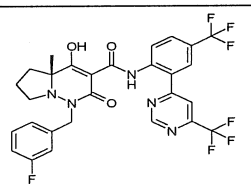
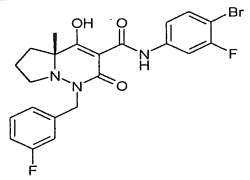
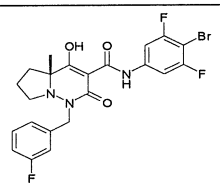
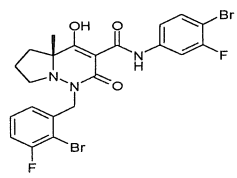
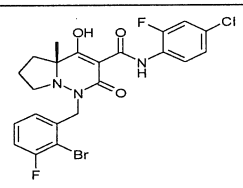
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 18,22 (1H, s), 12,98 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,06 (3H, m), 5,10 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,29-3,25 (1H, m), 2,78-2,75 (1H, m), 2,64-2,59 (1H, m), 1,73-1,66 (2H, m), 1,49-1,46 (1H, m), 0,84 (3H, s).

Các chất phản ứng anilin thích hợp của ví dụ tham khảo 13 và 15 đến 71 và các chất trung gian este thích hợp của các ví dụ tham khảo 1-1 và 1-2 và các ví dụ tham khảo từ 4 đến 12 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây. Lưu ý rằng ở các ví dụ 59 và 60, N,N-dimetylformamit được sử dụng làm dung môi thay cho toluen.

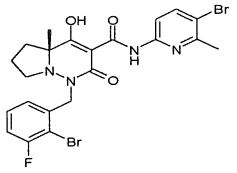
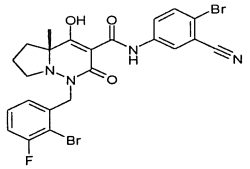
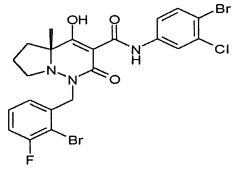
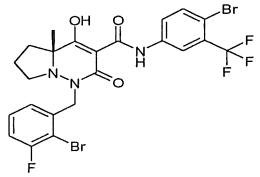
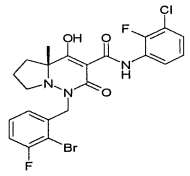
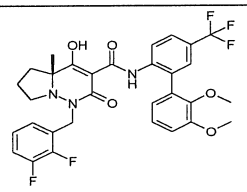
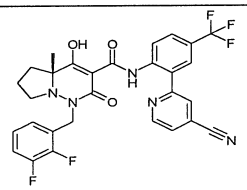
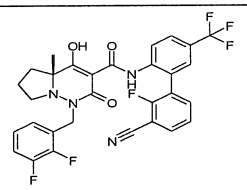
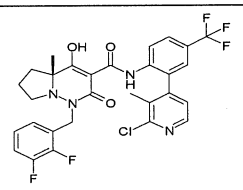
Bảng 21-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	LCMS Điều kiện phân tích Số	Thời gian lưu (phút)	m/z [M+H]+
22		QC-SMD-TFA05	1,26	728
23		QC-SMD-TFA05	1,65	619
24		QC-SMD-TFA05	1,63	599
25		QC-SMD-TFA05	1,61	615
26		QC-SMD-TFA05	1,75	571
27		QC-SMD-TFA05	1,63	519
28		SQD-AA05	1,18	510
29		SQD-AA05	1,16	528

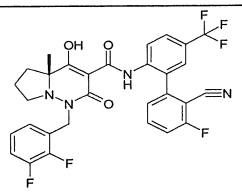
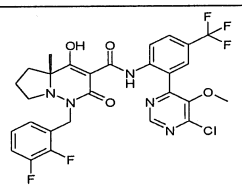
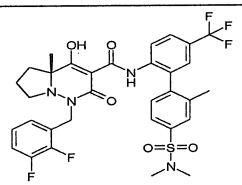
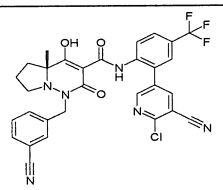
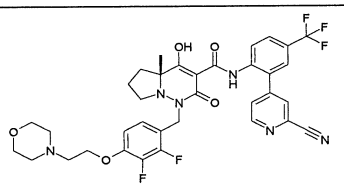
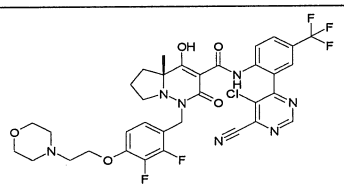
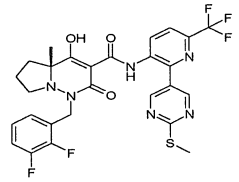
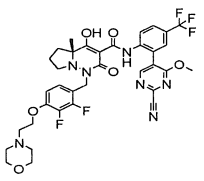
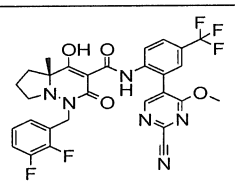
Bảng 21-2

30		SQD-AA05	1,17	560
31		SQD-AA05	1,22	526
32		QC-SMD-TFA05	1,64	528
33		SQD-AA05	1,17	588
34		SQD-AA05	1,17	610
35		SQD-AA05	1,19	492
36		SQD-AA05	1,16	510
37		QC-SMD-TFA05	1,74	570
38		QC-SMD-TFA05	1,72	526

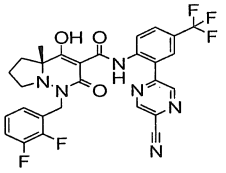
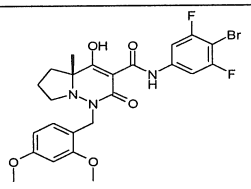
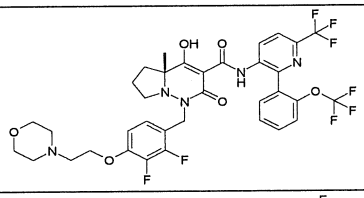
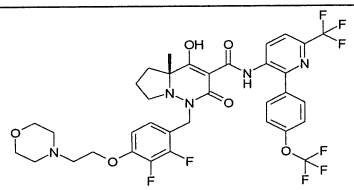
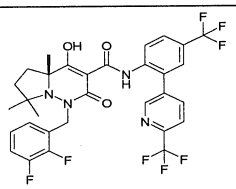
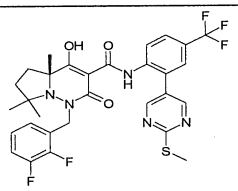
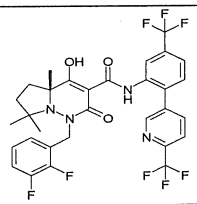
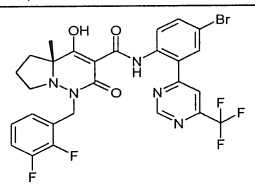
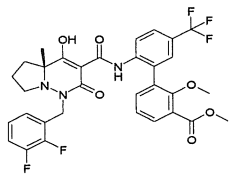
Bảng 21-3

39		QC-SMD-TFA05	1,76	567
40		SQD-AA05	1,11	577
41		QC-SMD-TFA05	1,8	586
42		QC-SMD-TFA05	1,77	620
43		QC-SMD-TFA05	1,71	526
44		SQD-AA05	1,22	618
45		SQD-AA05	1,16	584
46		SQD-AA05	1,17	601
47		QC-SMD-TFA05	1,71	607

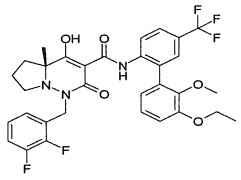
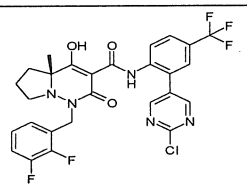
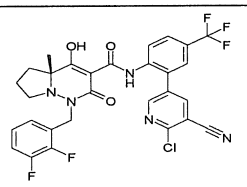
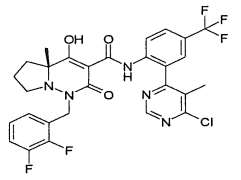
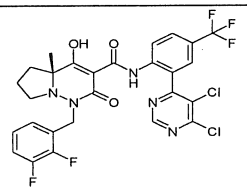
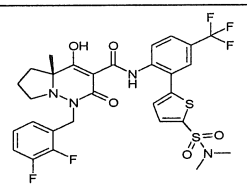
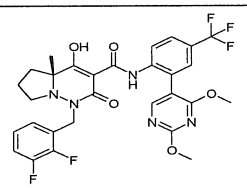
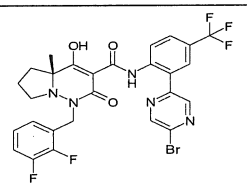
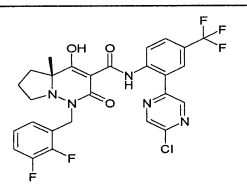
Bảng 21-4

48		QC-SMD-TFA05	1,61	601
49		QC-SMD-TFA05	1,64	624
50		QC-SMD-TFA05	1,68	679
51		QC-SMD-TFA05	1,59	607
52		QC-SMD-TFA05	1,25	713
53		QC-SMD-TFA05	1,29	748
54		QC-SMD-TFA05	1,62	607
55		QC-SMD-TFA05	1,29	744
56		QC-SMD-TFA05	1,64	615

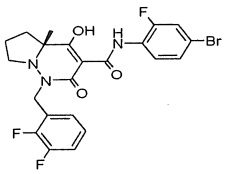
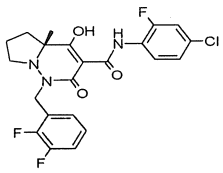
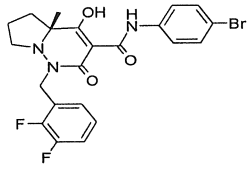
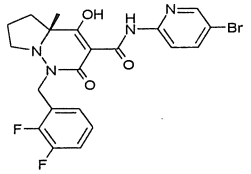
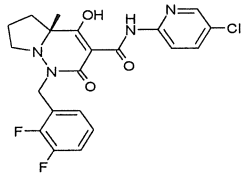
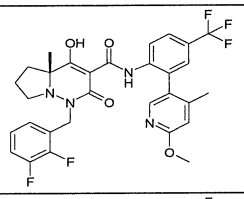
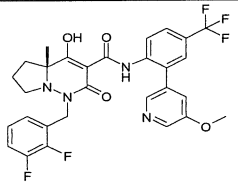
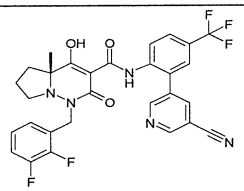
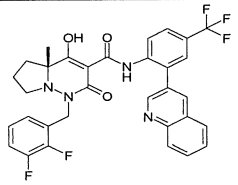
Bảng 21-5

57		QC-SMD-TFA05	1,62	585
58		QC-SMD-TFA05	1,65	552
59		QC-SMD-TFA05	1,3	772
60		QC-SMD-TFA05	1,35	772
61		QC-SMD-TFA05	1,73	655
62		QC-SMD-TFA05	1,72	634
63		QC-SMD-TFA05	1,73	655
64		QC-SMD-TFA05	1,65	638
65		QC-SMD-TFA05	1,67	646

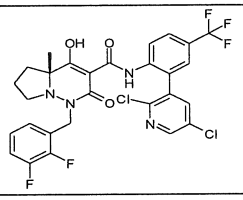
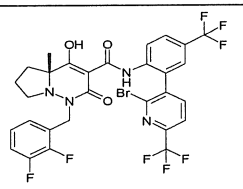
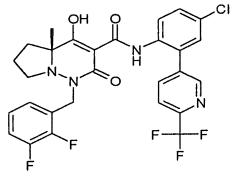
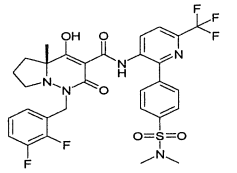
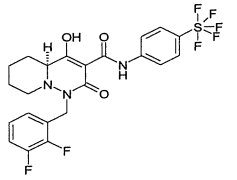
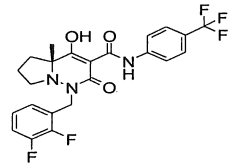
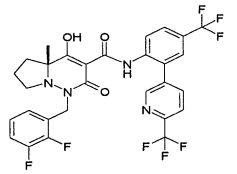
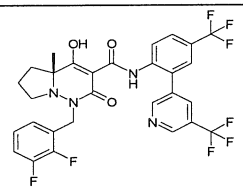
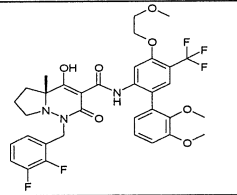
Bảng 21-6

66		QC-SMD-TFA05	1,73	632
67		QC-SMD-TFA05	1,61	594
68		SQD-AA05	1,14	618
69		QC-SMD-TFA05	1,67	608
70		QC-SMD-TFA05	1,70	628
71		QC-SMD-TFA05	1,69	671
72		QC-SMD-TFA05	1,65	620
73		QC-SMD-TFA05	1,72	638
74		QC-SMD-TFA05	1,71	594

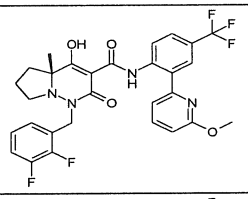
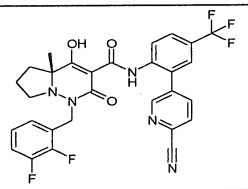
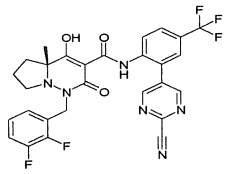
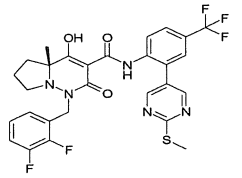
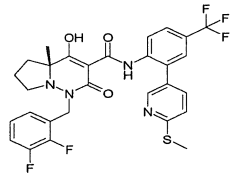
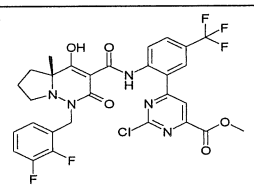
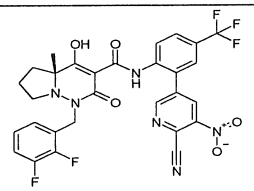
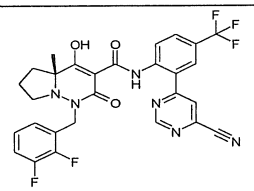
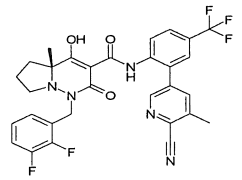
Bảng 21-7

75		SQD-AA05	1,20	510
76		SQD-AA05	1,19	466
77		SQD-AA05	1,24	492
78		SQD-AA05	1,11	493
79		SQD-AA05	1,10	449
80		QC-SMD-TFA05	1,67	603
81		QC-SMD-TFA05	1,40	589
82		QC-SMD-TFA05	1,58	584
83		SQD-AA05	1,19	609

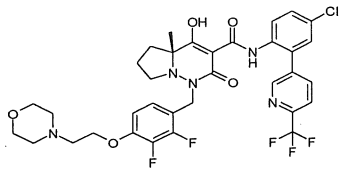
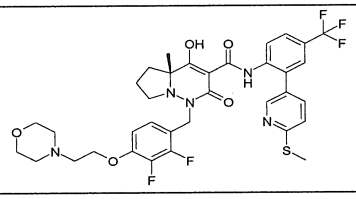
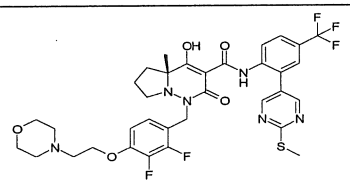
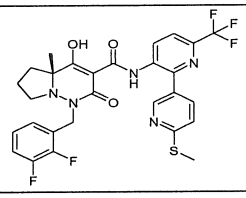
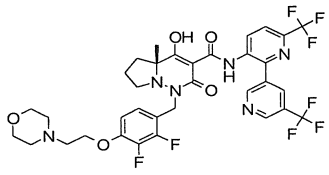
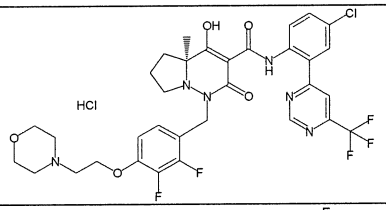
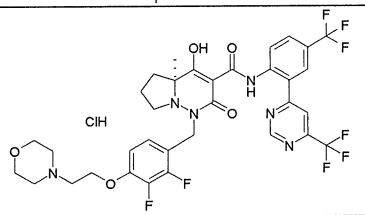
Bảng 21-8

84		SQD-AA05	1,19	627
85		QC-SMD-TFA05	1,70	705
86		QC-SMD-TFA05	1,66	593
87		QC-SMD-TFA05	1,60	666
88		SQD-AA05	1,16	540
89		SQD-AA05	1,19	482
90		SQD-AA05	1,17	627
91		SMD-AA05	1,71	627
92		QC-SMD-TFA05	1,66	692

Bảng 21-9

93		QC-SMD-TFA05	1,72	589
94		QC-SMD-TFA05	1,59	584
95		QC-SMD-TFA05	1,60	585
96		QC-SMD-TFA05	1,68	606
97		QC-SMD-TFA05	1,71	605
98		QC-SMD-TFA05	1,65	652
99		QC-SMD-TFA05	1,60	629
100		QC-SMD-TFA05	1,64	585
101		QC-SMD-TFA05	1,65	598

Bảng 21-10

102		QC-SMD-TFA05	1,29	722
103		QC-SMD-TFA05	1,30	734
104		QC-SMD-TFA05	1,28	735
105		QC-SMD-TFA05	1,64	606
106		QC-SMD-TFA05	1,25	757
107		SMD-TFA05	1,27	723
108		QC-SMD-TFA05	1,30	757

Mặc dù có chất hỗ biến cho các hợp chất được mô tả trong bảng này, ví dụ, ^{1}H-NMR của các ví dụ 22 và 52 như dưới đây.

Ví dụ 22

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,12 (1H, s), 11,93 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 4,81 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,29 (1H, ddd, J = 8,8, 8,7,

3,0 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,67 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,55-2,53 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,74-1,71 (1H, m), 1,67-1,62 (2H, m), 0,99 (3H, s).

Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 17,93 (1H, s), 12,03 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 18,5, 10,0 Hz), 6,73 (1H, t, J = 10,0 Hz), 5,00 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,24-3,22 (1H, m), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,70-2,66 (1H, m), 2,60 (4H, s), 2,55-2,49 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,67-1,62 (2H, m), 1,44-1,41 (1H, m), 0,79 (3H, s).

Ví dụ 52

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,13 (1H, s), 11,97 (1H, s), 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,53 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 4,83 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,31 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 3,0 Hz), 2,85-2,83 (2H, m), 2,69 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz), 2,61 (4H, brs), 2,56-2,51 (1H, m), 1,75-1,72 (1H, m), 1,67-1,65 (2H, m), 0,99 (3H, s).

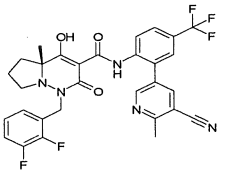
Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 17,91 (1H, s), 12,05 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,06 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,01 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,19 (2H, dd, J = 12,1, 6,2 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,2 Hz), 3,27-3,24 (1H, m), 2,84 (2H, s), 2,74-2,72 (1H, m), 2,61 (3H, brs), 2,50-2,46 (1H, m), 1,78-1,63 (3H, m), 1,45-1,42 (1H, m), 0,81 (3H, s).

Ví dụ 109

(4aR)-N-[2-(5-xyano-6-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 83]



(4aR)-N-[2-(6-clo-5-xyanopyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 68) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 69 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

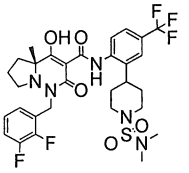
LCMS: m/z 598$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,63 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 110

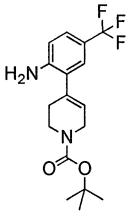
(4aR)-1-[(2,3-(diflophenyl)metyl]-N-[2-[1-(dimetylsulfamoyl)piperidin-4-yl]-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 84]



Bước thứ nhất

[Công thức 85]



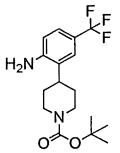
2-bromo-4-(triflometyl)anilin và axit (1-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)boronic lần lượt được sử dụng làm chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 13 được tiến hành để thu được tert-butyl của axit 4-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylic.

LCMS: m/z 243$[M+H-C_4H_9OCO]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,31 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

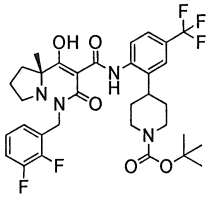
[Công thức 86]



Hòa tan dẫn xuất anilin thu được ở bước thứ nhất (0,73g, 2,13mmol) trong metanol (21,2ml), bổ sung paladi hydroxit-cacbon (20% trọng lượng, 0,15g, 0,21mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm xelit, chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl este của axit 4-(2-amino-5-(triflometyl)phenyl)piperidin-1-carboxylic (0,70g, 91%) làm sản phẩm thô.

Bước thứ ba

[Công thức 87]



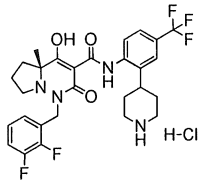
Dẫn xuất anilin thu được ở bước thứ hai và hợp chất được mô tả ở Ví dụ tham khảo 1-1 lần lượt được sử dụng làm chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để thu được tert-butyl của axit 4-[2-[[(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-cacbonyl]amino]-5-(triflometyl)phenyl]piperidin-1-carboxylic.

LCMS: m/z 565[M+H-C_4H_9OCO]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,78 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ tư

[Công thức 88]



Bổ sung dung dịch hydro clorua 4N/dioxan (5ml) vào dẫn xuất amit thu

được ở bước thứ ba (0,81g, 1,23mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được (4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-piperidin-4-yl-4-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit hydroclorua (776 mg) làm chất rắn vô định hình màu vàng.

LCMS: m/z 565[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,24 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ năm

Hòa tan hydroclorua thu được ở bước thứ tư (0,030g, 0,050mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,25ml), và sau đó trietylamin (0,021ml, 0,15mmol) và dimetylsulfamoyl clorua (0,0054ml, 0,050mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24mg, 71%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

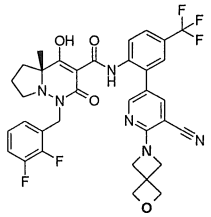
LCMS: m/z 672[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,66 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 111

(4aR)-N-[2-[5-xyano-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridin-3-yl]-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 89]



Hòa tan (4aR)-N-[2-(6-clo-5-xyanopyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 68) (20mg, 0,032mmol) trong 1,2-dicloetan (0,32ml) dưới khí quyển nitơ, bổ sung 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat (24,5mg, 0,129mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,068ml, 0,388mmol), và

khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và ở 60°C trong 2 ngày. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M và diclometan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy mạnh, và tiếp theo, lớp nước được tách bằng thiết bị tách pha, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (30 - 95% axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,7mg, 89%).

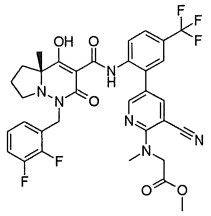
LCMS: m/z 681[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,99 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA50)

Ví dụ 112

Metyl 2-[[5-[2-[[(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-cacbonyl]amino]-5-(triflometyl)phenyl]-3-xyanopyridin-2-yl]-metylamino]axetat

[Công thức 90]



N-metylglyxin metyl este được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 111 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

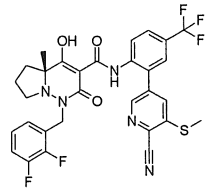
LCMS: m/z 685[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,65 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 113

(4aR)-N-[2-(6-xyano-5-metylsulfanylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 91]



Hòa tan (4aR)-N-[2-(6-xyano-5-nitropyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 99) (26,1mg, 0,042mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,3ml), bổ sung natri thiometoxit (2,91mg, 0,042mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (30 - 90% axetonitril (axit fomic 0,1%)/nước (axit fomic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,7mg, 49%).

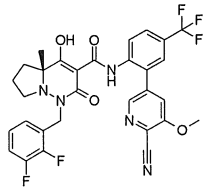
LCMS: m/z 630$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,04 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA50)

Ví dụ 114

(4aR)-N-[2-(6-xyano-5-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 92]



Natri metoxit được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 113 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

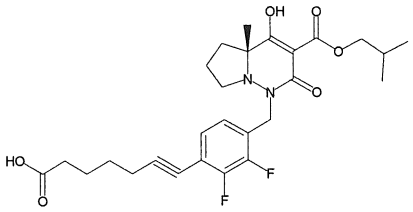
LCMS: m/z 614$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,62 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 72

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoat

[Công thức 93]



Khuấy huyền phù chứa 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 5) (250mg, 0,480mmol), axit hept-6-ynoic (0,182ml, 1,44mmol), đồng (I) iodua (18,3mg, 0,0960mmol), trietylamin (0,335ml, 2,40mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (33,7mg, 0,0480mmol) trong tetrahydrofuran (0,961ml) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Ở cùng thời gian, phản ứng giống hệt được chạy trong một bình khác trên đĩa cân giống nhau, và cả hai chất thu được được kết hợp và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (328mg, 66%) làm dầu màu vàng.

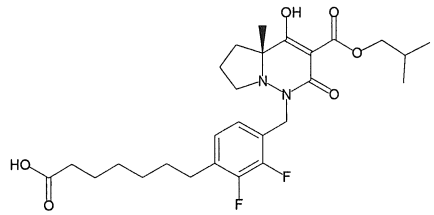
LCMS: m/z 519$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,00 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 73

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]heptanoat

[Công thức 94]



Khuấy dung dịch chứa axit 7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoic (Ví dụ tham khảo 72) (358mg, 0,69mmol) và paladi hydroxit-cacbon (20% trọng lượng, khoảng 50% độ ẩm bằng nước, 145 mg) trong 2,2,2-trifloetanol (7ml) dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ngoài ra, bổ sung paladi hydroxit-cacbon (20% trọng lượng, độ ẩm khoảng 50% bằng nước, 145 mg), và hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm xelit, chất lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (361mg, 100%) làm dầu màu nâu nhạt.

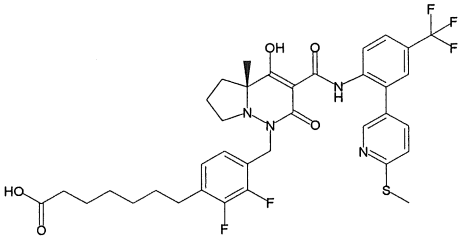
LCMS: m/z 523$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,05 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Ví dụ 115

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-[[2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]heptanoat

[Công thức 95]



7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]heptanoat (Ví dụ tham khảo 73) và 2-(6-(metylthio)pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

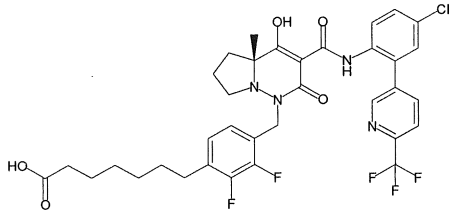
LCMS: m/z 733$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ 116

7-[4-[[(4aR)-3-[[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]heptanoat

[Công thức 96]



7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-

dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]heptanoat (Ví dụ tham khảo 73) và 4-clo-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

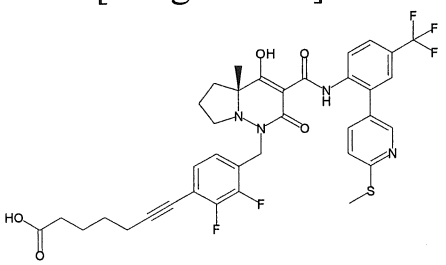
LCMS: m/z 721[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,22 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ 117

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-[[2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoat

[Công thức 97]



Axit 7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoic (Ví dụ tham khảo 72) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, 2-(6-(metylthio)pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

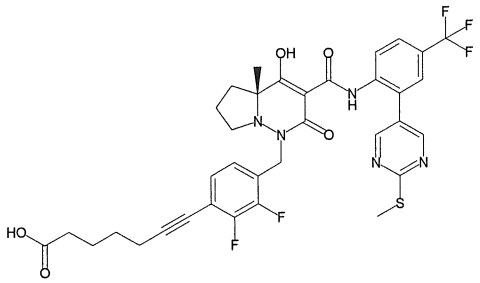
LCMS: m/z 729[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,61 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 118

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-[[2-(2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoat

[Công thức 98]



Axit 7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoic (Ví dụ tham khảo 72) và 2-(2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

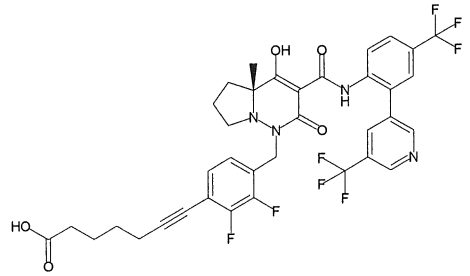
LCMS: m/z 730[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,58 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 119

7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoat

[Công thức 99]



Axit 7-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-3-(2-metylpropoxycarbonyl)-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hept-6-ynoic (Ví dụ tham khảo 72) và 4-(triflometyl)-2-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 751[M+H]$^+$

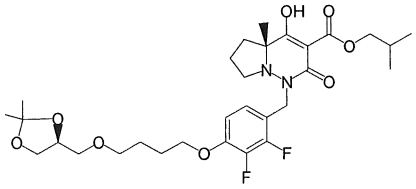
Thời gian lưu HPLC: 1,60 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 74

2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[[4-[4-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-

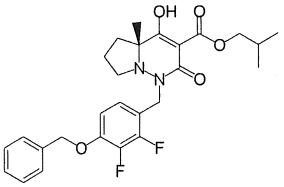
dioxolan-4-yl]metoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic

[Công thức 100]



Bước thứ nhất

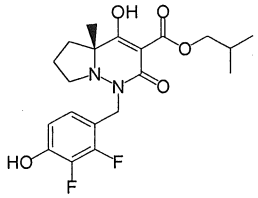
[Công thức 101]



4-(benzyloxy)-2,3-diflobenzandehyt và metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic lần lượt được sử dụng làm chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ 1 và Ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để tổng hợp 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-phenylmetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic.

Bước thứ hai

[Công thức 102]



Bổ sung paladi-cacbon (10% trọng lượng, 120 mg) vào dung dịch chứa 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-phenylmetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (1,56g, 3,12mmol) trong etyl axetat (100ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được được lọc qua xelit, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan/metanol) để thu được 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-

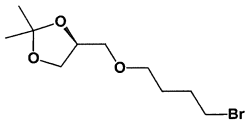
hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (1,02g, 80%).

LCMS: m/z 411[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,24 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

[Công thức 103]



Bổ sung dung dịch natri hydroxit 60% (2ml, 30,3mmol) vào hỗn hợp bao gồm (S)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (2,00g, 15,1mmol) và 1,4-dibromobutan (5,42ml, 45,4mmol). Bổ sung tetrabutylamoni hydrosulfat (257mg, 0,757mmol) vào hỗn hợp này, và chất thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung nước, lớp được chiết bằng hexan/dietyl ête (1:4) bốn lần, và các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trên magiê sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được (S)-4-((4-bromobutoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (2,54g, 63%) làm dầu không màu.

Bước thứ tư

Bổ sung xesi carbonat (1,20mg, 3,65mmol) vào dung dịch chứa 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (500mg, 1,22mmol) và (S)-4-((4-bromobutoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (374mg, 1,40mmol) trong axetonitril (15,2ml), và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch nước kali hydrophosphat 0,37M, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, và làm khô trên magiê sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (414mg, 57%).

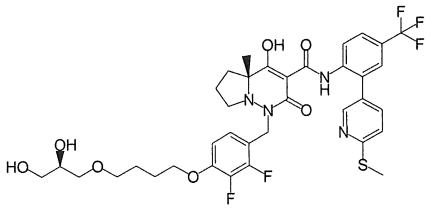
LCMS: m/z 597[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,52 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 120

(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-N-[2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 104]



Hòa tan 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[[4-[4-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 74) (10,6mg, 0,018mmol) và 2-(6-(metylthio)pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)anilin (5,1mg, 0,018mmol) trong toluen (0,5ml), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, hòa tan chất cặn thu được trong metanol (0,5ml), bổ sung axit p-toluensulfonic·monohydrat (3,4mg, 0,018mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 tiếng rưỡi. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được dung dịch turbid trắng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (30 - 90% axetonitril (axit trifloaxetic 0,1%)/nước (axit trifloaxetic 0,1%)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,3mg, 46%) làm chất rắn vô định hình màu nâu nhạt.

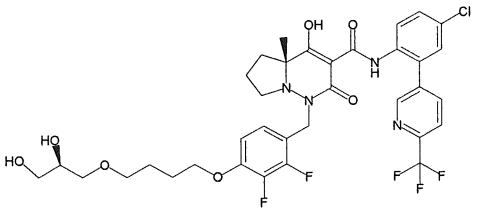
LCMS: m/z 767[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,51 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 121

(4aR)-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 105]



2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[[4-[4-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 74) và 4-clo-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 120 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

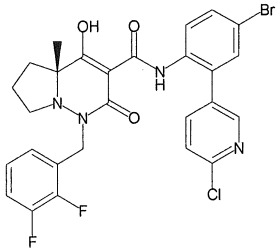
LCMS: m/z 755$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,50 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 122

(4aR)-N-[4-bromo-2-(6-clopyridin-3-yl)phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 106]



Bổ sung dimetoxyetan (0,2ml), etylen glycol (0,2ml), và nước (0,1ml) vào (4aR)-N-(4-bromo-2-iodophenyl)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 331) (14,8mg, 0,02mmol), kali carbonat (9,7mg, 0,07mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (2,3mg, 0,002mmol), và axit (6-clopyridin-3-yl)boronic (3,1mg, 0,02mmol), và khuấy hỗn hợp ở 100 °C trong 2 giờ. Các chất không hòa tan được lọc, và chất lọc được tinh chế trực tiếp bằng HPLC (YMC-Actus ODS-A 20 × 100mM 0,005 mm, axit focmic 0,1%, axetonitril/ nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,8mg, 40%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

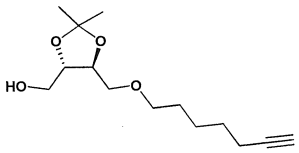
LCMS: m/z 604[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,89 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Ví dụ tham khảo 75

((4S,5S)-5-((hept-6-yn-1-yloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol

[Công thức 107]

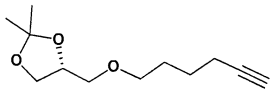


Bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng, phân tán dầu khoáng, 36mg, 0,824mmol) vào dung dịch chứa ((4S,5S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanol (133mg, 0,824mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, bổ sung hept-6-yn-1-yl metansulfonat (105mg, 0,550mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Từ từ bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được ((4S,5S)-5-((hept-6-yn-1-yloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (99,6mg, 71%).

Ví dụ tham khảo 76

(R)-4-((3-bromopropoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan

[Công thức 108]



Hòa tan (R)-(-)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanol (615mg, 4,66mmol) 6-bromo-1-hexyn (500mg, 3,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml), bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng, phân tán dầu khoáng, 186mg, 4,66mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước và chiết bằng dietyl ête. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat, chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được (R)-

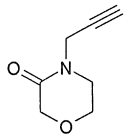
4-((hex-5-yn-1-yloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (390mg, 59%) làm chất lỏng trong.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,24 (1H, dt, J = 12,0, 6,4 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 8,0, 6,4 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 8,3, 6,4 Hz), 3,54-3,44 (3H, m), 3,41 (1H, dd, J = 11,0, 5,0 Hz), 2,20 (4H, td, J = 7,0, 3,0 Hz), 1,92 (4H, t, J = 3,0 Hz), 1,72-1,64 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,40 (3H, s), 1,34 (3H, s).

Ví dụ tham khảo 77

4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin-3-on

[Công thức 109]



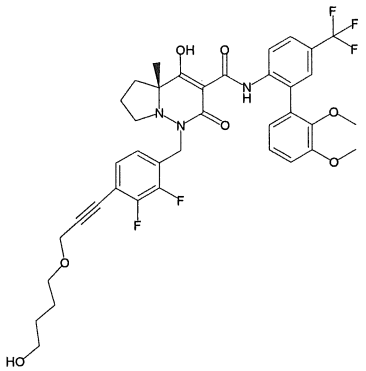
Bổ sung natri hydrua (60% trọng lượng, phân tán dầu khoáng, 187mg, 4,68mmol) vào dung dịch chứa morpholin-3-on (430mg, 4,25mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và bổ sung 3-bromoprop-1-yn (607mg, 5,1mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (50ml), và sau khi hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa, nước, và nước muối và làm khô trên magiê sulfat, chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (312mg, 53%) làm dầu trong.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,29 (2H, d, J = 2,4 Hz), 4,19 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,51 (2H, t, J = 5,2 Hz), 2,25 (1H, m).

Ví dụ 123

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-[3-(4-hydroxybutoxy)prop-1-ynil]phenyl]metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 110]



Bổ sung 4-(prop-2-yn-1-yloxy)butan-1-ol (15,5mg, 0,121mmol) và trietylamin (0,020ml, 0,141mmol) vào dung dịch chứa (4aR)-1-[2,3-(diflo-4-iodophenyl)metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 321) (30mg, 0,040mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (2,83mg, 0,0404mmol), và đồng (I) iodua (1,54mg, 0,0081mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,40ml) dưới khí quyển nitơ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung axit fomic được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg, 50%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

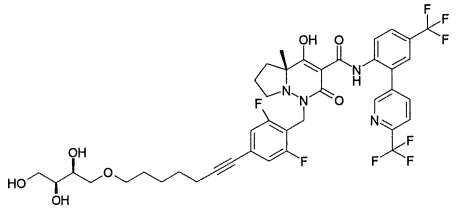
LCMS: m/z 744$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,63 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 124

(4aR)-1-[[2,6-diflo-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutoxy]hept-1-ynil]phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 111]



Bổ sung ((4S,5S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanol (23,9mg, 0,093mmol) và trietylamin (0,019ml, 0,140mmol) vào dung dịch chứa (4aR)-1-

[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 322) (35mg, 0,047mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (3,27mg, 0,0465mmol), và đồng (I) iodua (1,77mg, 0,0093mmol), trong N,N-dimetylformamit (0,47ml) dưới khí quyển nitơ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung axit trifloaxetic/nước (1:1, 1,4ml) và dimetyl sulfoxit (0,7ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32mg, 82%) làm chất rắn vô định hình màu cam.

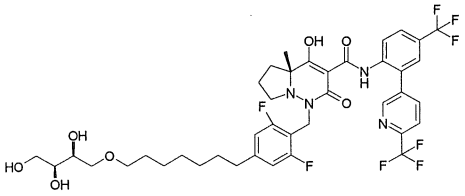
LCMS: m/z 841$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,90 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA50)

Ví dụ 125

(4aR)-1-[[2,6-diflo-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutoxy]heptyl]phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 112]



Khuấy huyền phù chứa (4aR)-1-[[2,6-diflo-4-[7-[(2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutoxy]hept-1-ynil]phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)-pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 124) (20mg, 0,024mmol) và paladi hydroxit-cacbon (20% trọng lượng, 3,34mg, 0,00476mmol) trong etyl axetat dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,5mg, 57%) làm chất rắn vô định hình không màu.

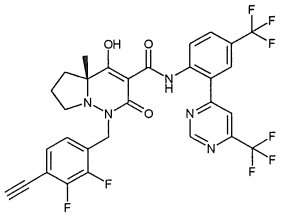
LCMS: m/z 845$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,60 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 126

(4aR)-1-[(4-etynyl-2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 113]



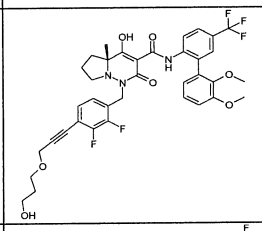
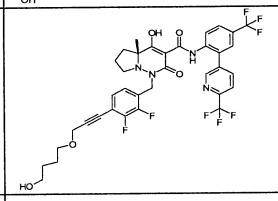
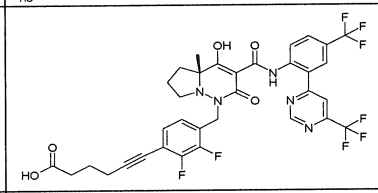
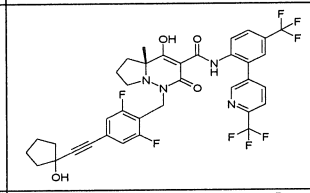
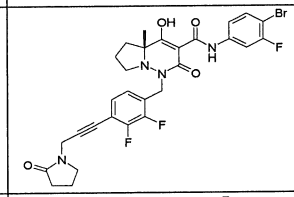
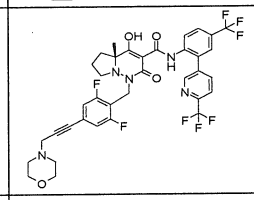
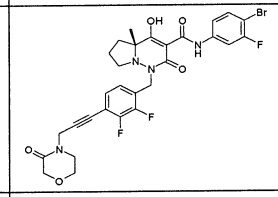
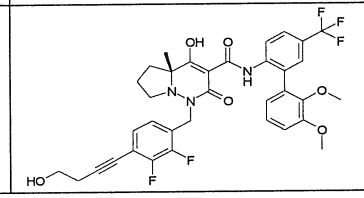
Triisopropylsilyl axetylen được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ 123 được tiến hành để thu được (4aR)-1-[[2,3-diflo-4-[2-tri(propan-2-yl)silyletynyl]phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong tetrahydrofuran (0,15ml), bổ sung dung dịch tetrahydrofuran 1M (0,12ml) chứa tetrabutylamoni florua, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml), nước (0,5ml), và dimetylsulfoxit (1ml) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22mg, 84%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

LCMS: m/z 652$[M+H]^+$

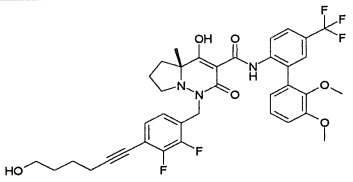
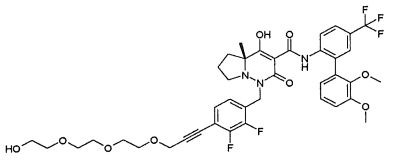
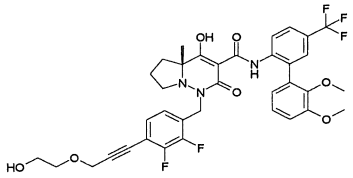
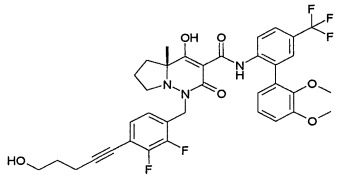
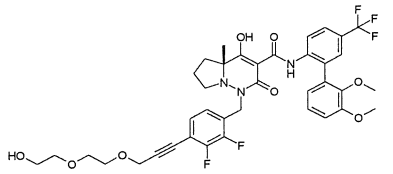
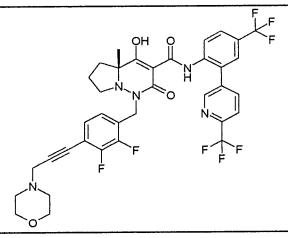
Thời gian lưu HPLC: 0,87 phút (điều kiện phân tích SQD-FA50).

Các dẫn xuất iodua của các ví dụ từ 319-323 và các chất phản ứng alkyn đầu cuối thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 123 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 22-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
127		SQD-AA05	1,18	730
128		QC-SMD-TFA05	1,60	753
129		QC-SMD-TFA05	1,62	738
130		QC-SMD-TFA05	1,69	735
131		SQD-AA05	1,14	631
132		QC-SMD-TFA05	1,33	750
133		QC-SMD-TFA05	1,56	648
134		QC-SMD-TFA05	1,60	686

Bảng 22-2

135		QC-SMD-TFA05	1,65	714
136		QC-SMD-TFA05	1,57	804
137		QC-SMD-TFA05	1,58	716
138		QC-SMD-TFA05	1,62	700
139		QC-SMD-TFA05	1,57	760
140		QC-SMD-TFA05	1,34	750

Mặc dù có chất hỗ biến của một số hợp chất được mô tả trong bảng này, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR của ví dụ 129 (dimetylsulfoxit-d6) và Ví dụ 140 (clorofom-d) như dưới đây.

Ví dụ 129

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 16,58 (1H, brs), 12,80 (1H, brs), 12,15 (1H, brs), 9,59 (1H, s), 8,59-8,56 (1H, brm), 8,48-8,38 (1H, m), 8,27 (1H, brs), 7,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,28 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,24 (1H, q, J = 7,3 Hz), 5,11 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,47-4,38 (1H, m), 3,41-3,30 (2H, m), 2,73 (1H, q, J = 8,6 Hz), 2,54 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,49-2,36 (1H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,8 Hz), 1,84-1,75 (2H, m), 1,63

(2H, brs), 0,92 (3H, brs).

Ví dụ 140

Chất hỗ biến chính

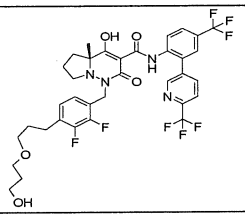
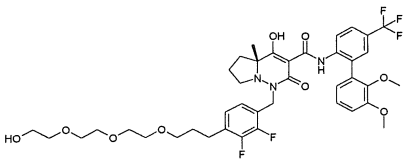
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 11,82 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15-7,11 (1H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,85-3,79 (4H, m), 3,68 (2H, s), 3,27 (1H, td, J = 8,7, 3,2 Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,58-2,48 (1H, m), 1,80-1,58 (3H, m), 0,99 (3H, s).

Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 11,91 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96-7,92 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,75-7,71 (1H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,17-7,07 (1H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,47 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,79-3,85 (4H, m), 3,67 (2H, s), 3,30-3,20 (1H, m), 2,83-2,77 (4H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,58-2,48 (1H, m), 1,81-1,58 (3H, m), 0,79 (3H, s).

Các dẫn xuất iodua thích hợp của các ví dụ từ 319 đến 323 và các chất phản ứng alkyn đầu cuối thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 123 và Ví dụ 125 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

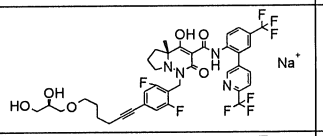
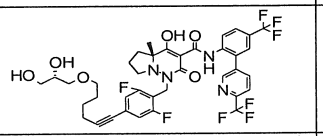
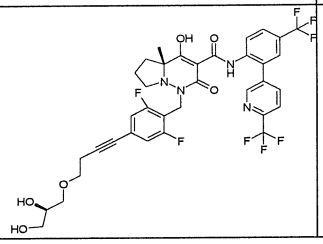
Bảng 23

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
141		QC-SMD-TFA05	1,61	743
142		QC-SMD-TFA05	1,59	808

Các dẫn xuất iodua thích hợp của các ví dụ từ 319 đến 323 và các chất

phản ứng alkyn đầu cuối thích hợp chứa chúng ở Ví dụ tham khảo 76 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 124 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

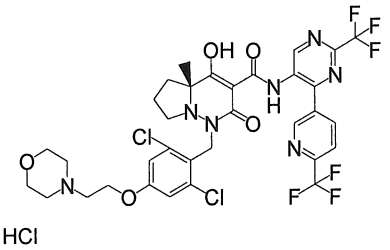
Bảng 24

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
143		QC-SMD-TFA05	1,56	797
144		QC-SMD-TFA05	1,58	797
145		QC-SMD-TFA05	1,51	769

Ví dụ 146

(4aR)-1-[[2,6-diclo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit hydroclorua

[Công thức 114]



HCl

Hòa tan (4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 328) (22mg, 0,032mmol), 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (12,1mg, 0,065mmol), và tetra n-butylamoni iodua (1,2mg, 0,0033mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,2ml), bổ sung xesi carbonat (64mg, 0,20mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 60°C trong 3 giờ. Bổ sung dimetylsulfoxit (0,4ml) và axit clohydric đậm đặc (0,1ml) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và sau khi khuấy hỗn hợp trong 5 phút,

chất thu được được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel (nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23mg, 88%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

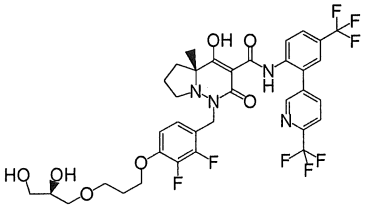
LCMS: m/z 790$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,26 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 147

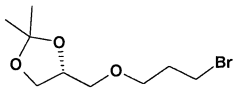
(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]propoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 115]



Bước thứ nhất

[Công thức 116]



Bổ sung nước (10ml) và natri hydroxit (1,75g, 43,8mmol) vào 1,3-dibromopropan (9,17g, 45,4mmol), (S)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (1,5g, 11,4mmol) và hydrosulfat tetra n-butylamoni (0,19g, 0,57mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước (30ml) vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chất thu được được chiết bằng dietyl ête, lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được (S)-4-((3-bromopropoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (640mg, 22%) làm chất lỏng trong.

Bước thứ hai

Hòa tan (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-

dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 324) (1,0g, 1,56mmol) và (S)-4-((3-bromopropoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (0,47g, 1,87mmol) trong N,N-dimetylformamit (3ml), bổ sung xesi carbonat (0,86g, 6,23mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 2 giờ. Dietyl ête (30ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và các chất không hòa tan được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau khi bổ sung metanol (10ml) vào chất cặn thu được, bổ sung nhỏ giọt axit clohydric đậm đặc (2ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng nitơ trong 1 giờ để loại bỏ lượng hydro clorua dư, và tiếp theo, bổ sung dimetylsulfoxit (5ml), loại bỏ metanol dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel (nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, 95%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

LCMS: m/z 775$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,49 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,21 (1H, s), 11,91 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,55 (1H, s), 6,92 (1H, dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz), 4,73 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 4,30 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 4,14 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,89-3,87 (1H, m), 3,72-3,69 (3H, m), 3,65-3,64 (1H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,27-3,24 (1H, m), 2,70-2,62 (1H, m), 2,56-2,55 (1H, m), 2,53-2,50 (1H, m), 2,12-2,08 (3H, m), 1,73-1,70 (1H, m), 1,67-1,61 (2H, m), 1,00 (3H, s).

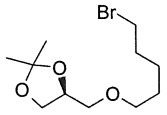
Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 17,97 (1H, s), 11,89 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,06-7,04 (1H, m), 6,73-6,70 (1H, m), 4,99 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 4,42 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 4,14 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,89-3,88 (1H, m), 3,72-3,69 (3H, m), 3,65-3,64 (1H, m), 3,57-3,54 (2H, m), 3,25-3,24 (1H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 2,41-2,39 (1H, m), 2,12-2,08 (3H, m), 1,67-1,61 (2H, m), 1,43-1,37 (1H, m), 0,77 (3H, s).

Ví dụ tham khảo 78

(S)-4-(((5-bromopentyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan

[Công thức 117]



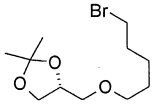
1,5-dibromopentan và (S)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ 147 được tiến hành để thu được (S)-4-((hex-5-yn-1-yloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan làm chất lỏng trong.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,25 (1H, dt, J = 12,0, 6,0 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 6,4, 8,0 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 6,4, 8,0 Hz), 3,53-3,37 (6H, m), 1,87 (2H, dt, J = 14,2, 7,1 Hz), 1,64-1,54 (2H, m), 1,54-1,44 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,35 (3H, s).

Ví dụ tham khảo 79

(R)-4-(((5-bromopentyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan

[Công thức 118]

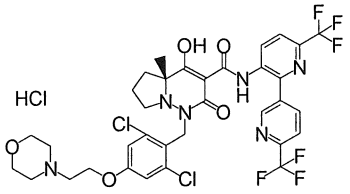


1,5-dibromopentan và (R)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ 147 được tiến hành để thu được (R)-4-(((5-bromopentyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan.

Ví dụ 148

(4aR)-1-[[2,6-diclo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[6-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit hydroclorua

[Công thức 119]



(4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-

N-[6-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 329) và 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 146 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

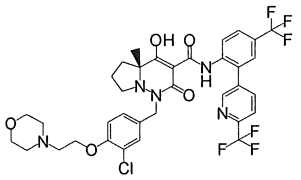
LCMS: m/z 789[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,29 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 149

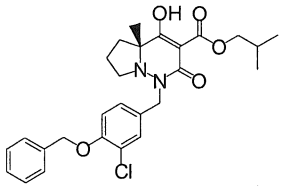
(4aR)-1-[[3-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 120]



Bước thứ nhất

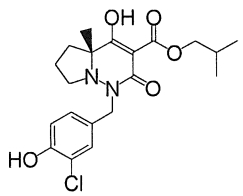
[Công thức 121]



Metyl este hydroclorua của axit 4-(benzyloxy)-3-clobenzandehyt và (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 4 được tiến hành để tổng hợp 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(3-clo-4-phenylmetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic.

Bước thứ hai

[Công thức 122]

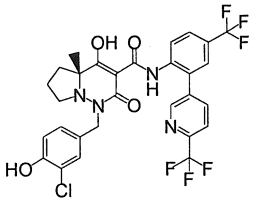


2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(3-clo-4-

phenylmetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ tham khảo 74 được tiến hành để tổng hợp 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(3-clo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic.

Bước thứ ba

[Công thức 123]



2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(3-clo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 13) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp (4aR)-1-[(3-clo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit.

Bước thứ tư

(4aR)-1-[(3-clo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit và 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 146 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

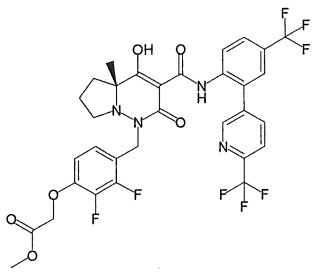
LCMS: m/z 754$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 150

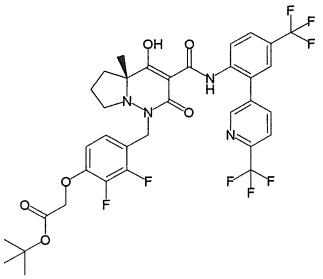
Metyl 2-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenoxy] axetat

[Công thức 124]



Bước thứ nhất

[Công thức 125]



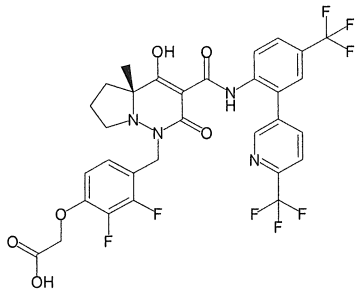
(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 324) và tert-butyl este của axit bromoaxetic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 146 được tiến hành để tổng hợp tert-butyl este của axit 2-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenoxy]axetic.

LCMS: m/z 757$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,23 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Bước thứ hai

[Công thức 126]



Bổ sung axit trifloaxetic (0,3ml, 4mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 2-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-

b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenoxy]axetic (14,7mg, 0,019mmol) trong diclometan (0,075ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axit fomic 0,1%, axetonitril/nước) để thu được axit 2-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenoxy]axetic (12,3mg, 90%).

LCMS: m/z 701$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,08 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Bước thứ ba

(Diazometyl)trimetylsilan (0,0125ml, 0,025mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenoxy]axetic (9mg, 0,013mmol) trong benzen (0,13ml)-metanol (0,08ml) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi axit fomic (0,005ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axit fomic 0,1%, axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,3mg, 90%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

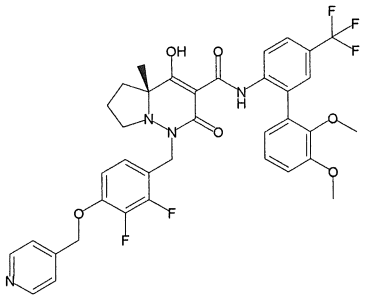
LCMS: m/z 715$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,60 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 151

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(pyridin-4-ylmetoxy)phenyl]metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 127]



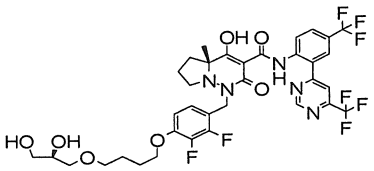
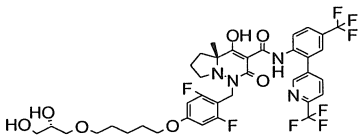
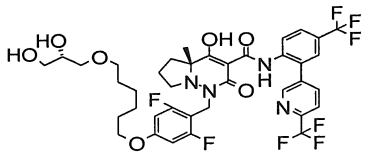
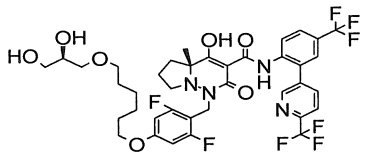
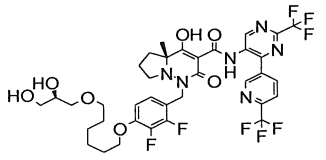
(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 325) và 4-(bromometyl)pyridin hydrobromat được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 146 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 725$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,37 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Các dẫn xuất phenolic của các ví dụ từ 326, 327, và 330 và các chất phản ứng alkyl bromua bao gồm các chất phản ứng ở các ví dụ tham khảo 78 và 79 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ 147 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 25

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
152		QC-SMD-TFA05	1,53	790
153		QC-SMD-TFA05	1,56	803
154		QC-SMD-TFA05	1,60	817
155		QC-SMD-TFA05	1,60	817
156		QC-SMD-TFA05	1,49	819

Mặc dù có chất hỗ biến của một số hợp chất được mô tả trong bảng này, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR của ví dụ 152 (clorofom-d) và Ví dụ 156 (dimetylsulfoxit-d6) như dưới đây.

Ví dụ 152

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,43 (1H, s), 12,92 (1H, s), 9,61 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 4,98 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,87 (1H, brs), 3,73-3,71 (1H, m), 3,66-3,64 (1H, m), 3,56 (2H, m), 3,53-3,52 (2H, m), 3,33-3,31 (1H, m), 2,74 (1H, ddd, J = 8,5, 8,5, 8,5 Hz), 2,55-2,53 (2H, m), 2,11 (1H, brs), 1,92-1,88 (2H, m), 1,82-

1,77 (2H, m), 1,74-1,73 (1H, m), 1,68-1,62 (2H, m), 1,01 (2H, s).

Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 18,16 (1H, s), 12,97 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 7,92 (2H, d, *J* = 10,9 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,04 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 6,70 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 5,01 (1H, d, *J* = 17,3 Hz), 4,45 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 4,07 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,87 (1H, s), 3,72 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 3,65 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 3,54 (4H, dt, *J* = 19,0, 6,0 Hz), 3,26 (1H, s), 2,74 (1H, dd, *J* = 16,6, 8,5 Hz), 2,63-2,61 (2H, m), 2,11 (1H, s), 1,92-1,88 (2H, m), 1,74-1,73 (2H, m), 1,67-1,65 (2H, m), 1,50-1,47 (1H, m), 0,85 (3H, s).

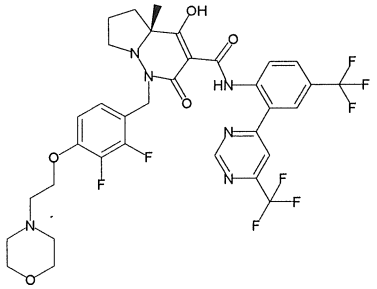
Ví dụ 156

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 15,77 (1H, brs), 12,17 (1H, brs), 9,71 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 8,16 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,13 (1H, brs), 7,00 (1H, t, *J* = 6,8 Hz), 4,99-4,17 (3H, m), 4,08 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 3,41-3,24 (6H, m), 2,70 (1H, q, *J* = 8,1 Hz), 2,41 (1H, brs), 1,79-1,48 (8H, m), 1,47-1,31 (4H, m), 0,92 (3H, brs).

Ví dụ 157

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 128]



Bổ sung triphenylphosphin (17,2mg, 0,066mmol), N-(2-hydroxy etyl)morpholin (7,5mg, 0,057mmol), và dietyl azodicarboxylat (0,03ml, 0,065mmol) vào dung dịch chứa (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 327)

(10,6mg, 0,016mmol) trong tetrahydrofuran (0,2ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0mg, 0,011mmol) làm chất rắn màu trắng. Xác nhận bằng cách đo ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR cho thấy chất rắn này có hai chất hỗ biến.

LCMS: m/z 757$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,30 phút (SMD-TFA05)

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,44 (1H, s), 12,92 (1H, s), 9,61 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,05 (1H, ddd, J = 9,0, 6,8, 2,2 Hz), 6,71 (1H, ddd, J = 9,0, 7,5, 1,2 Hz), 4,99 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,40 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,32 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 3,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 8,9 Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,00 (3H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 187,4 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,5 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,3 (qC, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,8 (qC, J_{CF} = 5,5 Hz), 141,3 (qC, J_{CF} = 247,9, 14,6 Hz), 138,7 (qC), 128,3 (CH, J_{CF} = 3,3 Hz), 128,0 (qC), 127,1 (CH, J_{CF} = 3,8 Hz), 127,0 (qC, J_{CF} = 33,5 Hz), 125,1 (CH), 124,8 (CH), 123,6 (qC, J_{CF} = 272,0 Hz), 120,5 (qC, J_{CF} = 275,4 Hz), 118,4 (qC, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,5 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 93,6 (qC), 68,0 (CH_2), 66,9 (CH_2x2), 64,2 (qC), 57,5 (CH_2), 54,1 (CH_2x2), 51,9 (CH_2), 43,2 (CH_2), 31,9 (CH_2), 22,4 (CH_3), 19,1 (CH_2).

Chất hỗ biến phụ

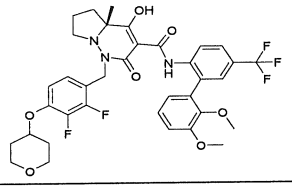
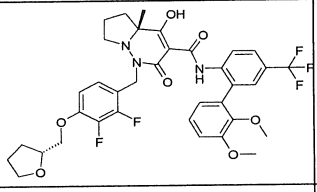
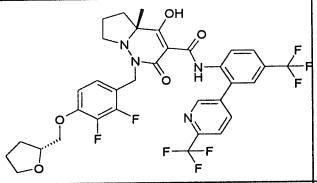
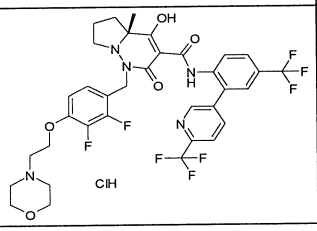
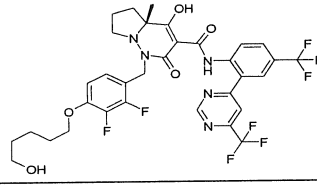
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 18,17 (1H, s), 12,97 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,05 (1H, ddd, J = 9,0, 6,8, 2,2 Hz), 6,71 (1H, ddd, J = 9,0, 7,5, 1,2 Hz), 5,02 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 3,2 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 8,9 Hz), 2,61-2,59 (4H, m), 2,56-2,54 (1H, m), 1,76-1,73

(1H, m), 1,68-1,63 (1H, m), 1,49-1,47 (1H, m), 0,84 (3H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 191,8 (qC), 170,2 (qC), 168,1 (qC), 165,5 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,3 (qC, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,8 (qC, J_{CF} = 5,5 Hz), 141,3 (qC, J_{CF} = 247,9, 14,6 Hz), 138,7 (qC), 128,2 (CH, J_{CF} = 3,3 Hz), 128,2 (qC), 127,1 (CH, J_{CF} = 3,8 Hz), 127,0 (qC, J_{CF} = 33,5 Hz), 125,1 (CH), 125,4 (CH), 123,6 (qC, J_{CF} = 272,0 Hz), 120,5 (qC, J_{CF} = 275,4 Hz), 118,4 (qC, J_{CF} = 12,7 Hz), 116,0 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,5 (CH, J_{CF} = 2,5 Hz), 84,3 (qC), 68,0 (CH_2), 66,9 (CH_2x2), 64,2 (qC), 57,5 (CH_2), 54,1 (CH_2x2), 50,7 (CH_2), 44,0 (CH_2), 31,1 (CH_2), 21,8 (CH_3), 18,6 (CH_2).

Các chất trung gian phenol thích hợp của các ví dụ 324, 325, và 327 và các chất phản ứng rượu thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 156 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ từ được mô tả trong bảng dưới đây.

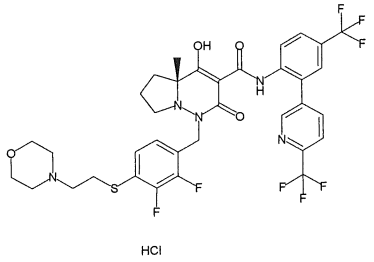
Bảng 26

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
158		QC-SMD-TFA05	1,68	718
159		QC-SMD-TFA05	1,69	718
160		SMD-TFA50	1,17	727
161		QC-SMD-TFA05	1,32	756
162		QC-SMD-TFA05	1,61	730

Ví dụ 163

(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletylsulfanyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit hydroclorua

[Công thức 129]



Bổ sung xesi carbonat (67mg, 0,206mmol) vào dung dịch chứa (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-

carboxamit (Ví dụ 320) (30mg, 0,04mmol), paladi axetat (1,79mg, 0,0080mmol), triphenylphosphin (8,37mg, 0,032mmol), và triisopropylsilanthiol (9,87mg, 0,052mmol) trong toluen (0,399ml), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2 giờ và 45 phút. Tiếp theo, bổ sung thêm paladi axetat (1,79mg, 0,0080mmol), triisopropylsilanthiol (9,87mg, 0,052mmol), và 1,4-dioxan (0,4ml), và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 2 giờ.

Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung axit 4-(2-cloetyl)morpholin clohydric (37,1mg, 0,199mmol) vào hỗn hợp phản ứng này, và sau khi chất thu được được gia nhiệt ở 100°C trong vài giờ, nó được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18. Bổ sung dung dịch hydro clorua 4N/1,4-dioxan vào hợp chất thu được, và dung dịch được cô và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17mg, 53%) làm chất rắn màu trắng.

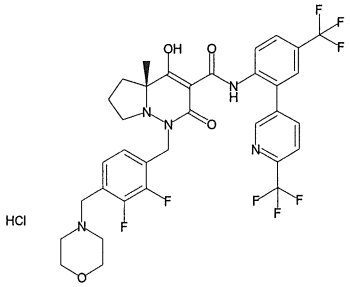
LCMS: m/z 772$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,35 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 164

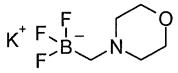
(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit hydroclorua

[Công thức 130]



Bước thứ nhất

[Công thức 131]



Dung dịch chứa (bromometyl)kali trifloborat (100mg, 0,50mmol), morpholin (45,7mg, 0,525mmol), và kali carbonat (69,1mg, 0,50mmol) trong

tetrahydrofuran (0,50ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 1 giờ, và sau đó chất thu được được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng axeton (15ml), dung dịch được làm khô để thu được triflo(morpholinometyl)kali borat (68mg, 66%) làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

Bổ sung hai lần paladi axetat (2,45mg, 0,0109mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (10,39mg, 0,022mmol), và xesi carbonat (89mg, 0,272mmol) vào dung dịch chứa triflo(morpholinometyl)kali borat (28,2mg, 0,136mmol) thu được ở bước thứ nhất và (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 320) (41mg, 0,054mmol) trong hỗn hợp bao gồm dioxan và nước (0,495ml và 0,0495ml), và hỗn hợp được gia nhiệt và khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo. Hòa tan hợp chất thu được trong etanol, sau đó bổ sung dung dịch hydro clorua 4N/dioxan, và chất thu được được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28mg, 68%) làm chất rắn màu trắng.

LCMS: m/z 726$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,28 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 13,60 (1H, s), 11,74 (1H, s), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,17 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,86 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,37-4,22 (4H, m), 3,97 (2H, dd, J = 13,2, 2,6 Hz), 3,35 (2H, d, J = 10,4 Hz), 3,27 (1H, dt, J = 8,7, 3,2 Hz), 2,92 (2H, m), 2,71 (1H, dd, J = 16,7, 8,7 Hz), 2,60-2,51 (1H, m), 1,87-1,58 (4H, m), 1,04 (3H, s).

Chất hỗ biến phụ

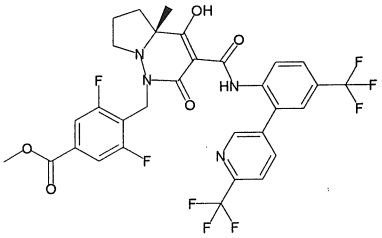
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 11,91 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1H, t, J = 6,9 Hz),

5,12 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,48-4,38 (4H, m), 0,80 (3H, s).

Ví dụ 165

Metyl 4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-3,5-diflobenzoat

[Công thức 132]



Bổ sung molybdenum hexacarbonyl (70,2mg, 0,266mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi (II) (phức diclometan 1:1) (4,4mg, 0,0053mmol), và 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (0,0024ml, 0,159mmol) vào dung dịch chứa (4aR)-1-[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 322) (40mg, 0,053mmol) trong metanol (2ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 70°C trong 4 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào axit clohydric 1N, chất thu được được chiết bằng diclometan, và sau khi lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan, chất thu được được lọc và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng TLC điều chế (hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,3mg, 81%) làm dầu màu nâu nhạt.

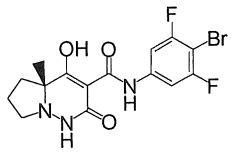
LCMS: m/z 685[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,68 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 80

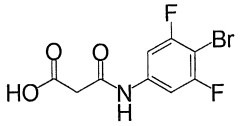
(4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-1,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 133]



Bước thứ nhất

[Công thức 134]



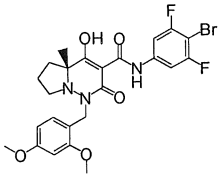
Khuấy dung dịch chứa 4-bromo-3,5-difloanilin (2,00g, 9,62mmol) và axit Meldrum (2,77g, 19,2mmol) trong toluen (18ml) ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, chất lắng xuống thu được bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axit fomic 0,1%, nước/axetonitril) để thu được 3-((4-bromo-3,5-diflophenyl)amino)-3-oxopropanoat (2,00g, 71%) làm bột màu trắng.

LCMS: m/z 294$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,66 phút (điều kiện phân tích SQD-fA05)

Bước thứ hai

[Công thức 135]



Metyl este hydroclorua của axit 2,4-dimetoxybenzandehyt, (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic, và 3-((4-bromo-3,5-diflophenyl)amino)-3-oxopropanoat được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để tổng hợp (4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(2,4-(dimetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit.

LCMS: m/z 554$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,64 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ ba

Hòa tan (4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(2,4-(dimetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (910mg, 1,65mmol) và triisopropylsilan (0,68ml, 3,29mmol) trong axit trifloaxetic (6ml), và sau khi hỗn hợp được làm lạnh đến

0°C, bổ sung nhỏ giọt axit triflometansulfonic (0,15ml, 1,65mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước đá lạnh (50ml), trung hòa bằng kali carbonat (5,5g, 39,8mmol), và chiết ba lần bằng etyl axetat (100ml). Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, chất thu được được làm khô trên natri sulfat. Chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 (axit fomic 0,1% , nước/axetonitril) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (590mg, 89%) làm chất rắn màu trắng.

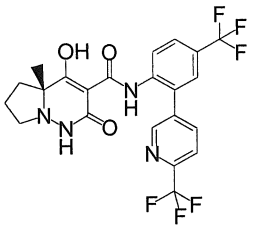
LCMS: m/z 402$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,70 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ tham khảo 81

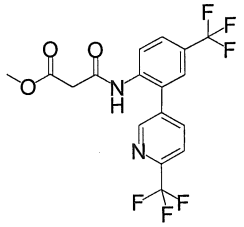
(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 136]



Bước thứ nhất

[Công thức 137]



Hòa tan 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 42) (2,0 g) trong tetrahydrofuran (30ml), bổ sung trikali phosphat (4,16 g), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 phút. Bổ sung metyl 3-clo-3-oxopropanoat (1,40ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Etyl axetat (100ml) và nước (100ml) được bổ sung để tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng 12% nước muối và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-O-[4-

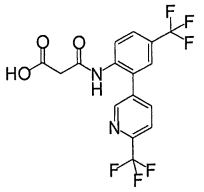
(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl] 1-O-metyl của axit propandioic làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 407[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

[Công thức 138]



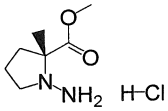
Bổ sung metanol (20ml) và dung dịch nước natri hydroxit 10N (1,96ml) vào 3-O-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl] 1-O-metyl thu được ở bước thứ nhất, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Bổ sung axit clohydric 6N để điều chỉnh độ pH đến 3, bổ sung etyl axetat và nước để tách, và lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat khan và dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm. Bổ sung hexan (90ml) và etyl axetat (10ml) vào chất cặn thu được, khuấy hỗn hợp và sau đó được lọc, và chất rắn thu được được làm khô để thu được 3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)amino)propanoat (2,34g, hiệu suất hai-bước 91%).

LCMS: m/z 393[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,29 phút (điều kiện phân tích SQD-FA50)

Bước thứ ba

[Công thức 139]



Metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (8,4g, 46,8mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (50ml), bổ sung axit p-toluensulfonic·monohydrat (9,34g, 49,1mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí, sau đó chất cặn được tạo

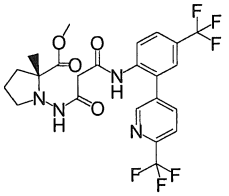
huyền phù trong diclometan (50ml), bổ sung natri nitrit (3,55g, 69,0mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-nitroso-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong axit axetic (200ml) và metanol (30ml), bổ sung bột kẽm (29,4g, 4501mmol) theo từng phần nhỏ dưới dòng chảy nitơ, ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Bổ sung metanol (100ml) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được được lọc qua tấm xelit, và sau đó chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sau khi thao tác tương tự được lặp lại hai lần, chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (diclometan/metanol). Sau khi bổ sung dung dịch hydro clorua 4N/1,4-dioxan vào phân đoạn thu được, chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este hydroclorua của axit (R)-1-amino-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (6,4g, 70%).

LCMS: m/z 158,9$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,33 phút sắc phổ khối (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ tư

[Công thức 140]



Metyl este của axit (R)-2-metyl-1-(3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)amino)propanamit)pyrolidin-2-carboxylic và metyl este hydroclorua của axit (R)-1-amino-2-metylpyrolidin-2-carboxylic lần lượt được sử dụng làm chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để tổng hợp metyl este của axit (R)-2-metyl-1-(3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)amino)propanamit)pyrolidin-2-carboxylic.

LCMS: m/z 531$[M-H]^-$

Thời gian lưu HPLC: 0,88 phút (SQD-FA05)

Bước thứ năm

Metyl este của axit (R)-2-metyl-1-(3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)phenyl)amino)propanamit)pyrolidin-2-carboxylic được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

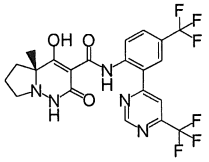
LCMS: m/z 501$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,03 phút (SQD-FA05)

Ví dụ tham khảo 82

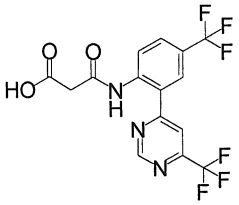
(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1,5,6,7,-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 141]



Bước thứ nhất

[Công thức 142]



4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 50) và axit Meldrum được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ tham khảo 80 được tiến hành để tổng hợp 3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)propanoat.

Bước thứ hai

Metyl este hydroclorua của axit (R)-1-amino-2-metylpyrolidin-2-carboxylic và 3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)propanoat được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của các bước thứ tư và thứ năm của ví dụ tham khảo 81 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

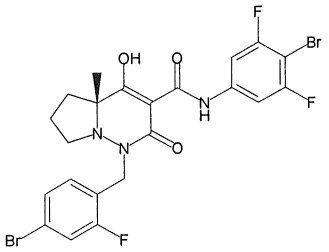
LCMS: m/z 502$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,02 phút (SQD-FA05)

Ví dụ 166

(4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 143]



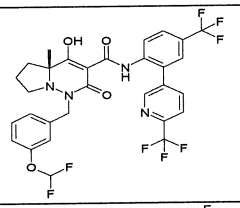
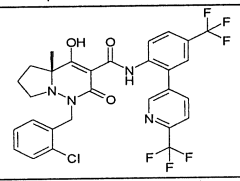
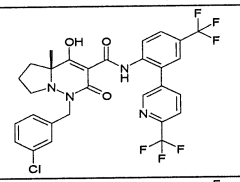
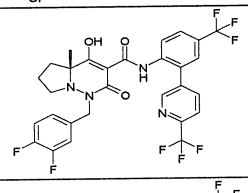
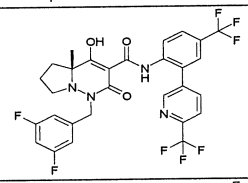
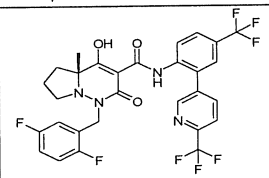
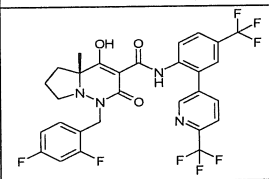
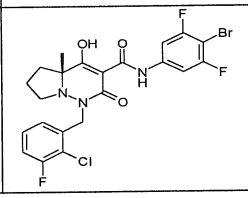
Bổ sung dung dịch toluen 1,7N (0,0644ml, 0,109mmol) chứa 4-bromo-1-(bromometyl)-2-flobenzen (14,7mg, 0,055mmol) và kali 2,2-dimetylpropan-1-olat được bổ sung vào dung dịch chứa (4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-1,5,6,7-tetrahydropyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ tham khảo 80) (20,0mg, 0,050mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,249ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axit fomic 0,1%, axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,0mg, 20%) làm chất rắn vô định hình màu trắng xám.

LCMS: m/z 588$[M-H]^-$

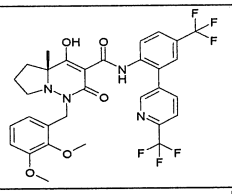
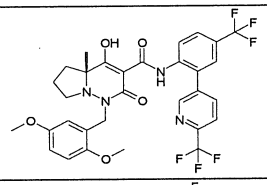
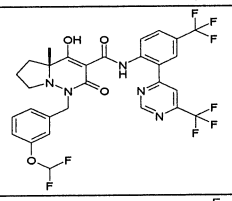
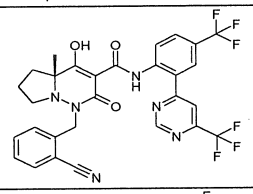
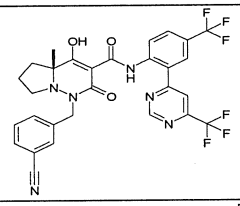
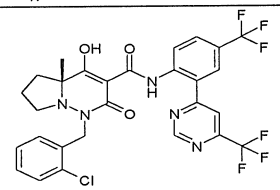
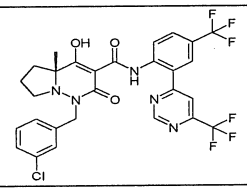
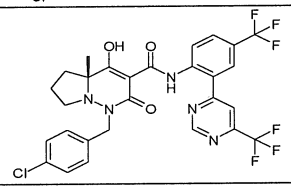
Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (SQD-FA05)

Các chất trung gian pyridazinon thích hợp của các ví dụ tham khảo từ 80 đến 82 và các chất phản ứng benzylhalogenua thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 166 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ từ được mô tả trong bảng dưới đây.

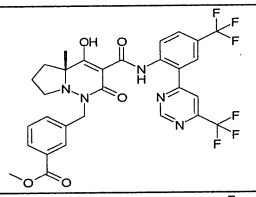
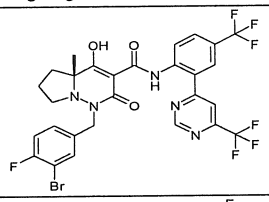
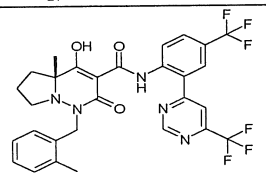
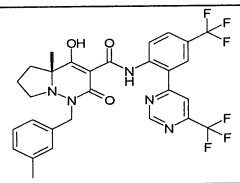
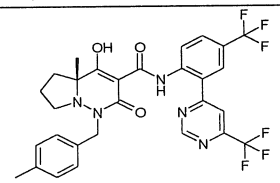
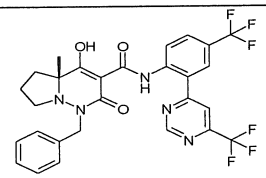
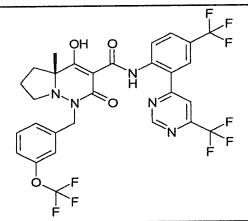
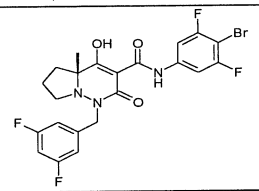
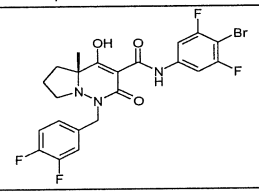
Bảng 27-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	LCMS Điều kiện phân tích số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
167		QC-SMD-TFA05	1,65	657
168		SQD-AA05	1,20	625
169		SQD-AA05	1,19	625
170		QC-SMD-TFA05	1,67	627
171		QC-SMD-TFA05	1,68	627
172		SQD-AA05	1,16	627
173		QC-SMD-TFA05	1,67	627
174		QC-SMD-TFA05	1,74	544

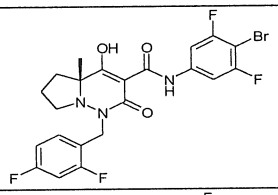
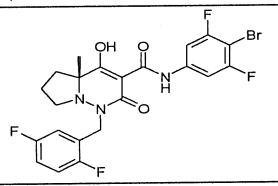
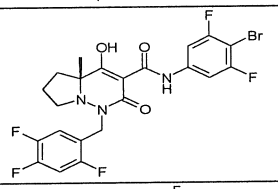
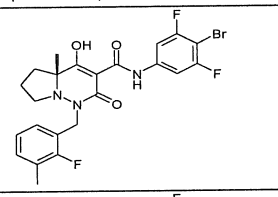
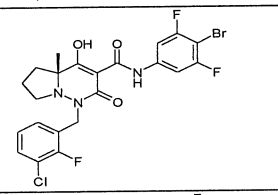
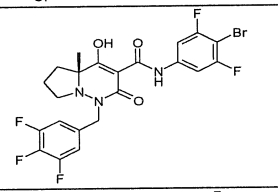
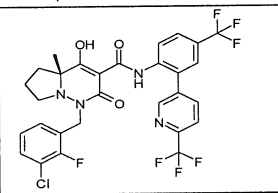
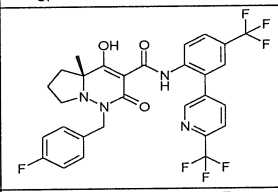
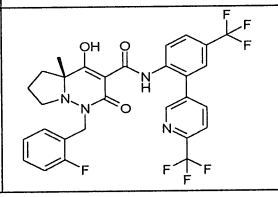
Bảng 27-2

175		QC-SMD-TFA05	1,66	651
176		SQD-AA05	1,18	651
177		QC-SMD-TFA05	1,68	658
178		QC-SMD-TFA05	1,65	617
179		QC-SMD-TFA05	1,64	617
180		QC-SMD-TFA05	1,76	626
181		QC-SMD-TFA05	1,76	626
182		QC-SMD-TFA05	1,76	626

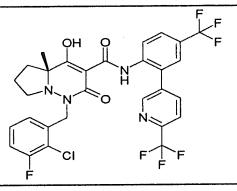
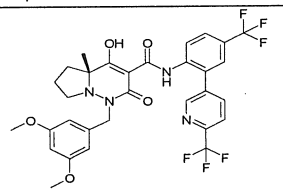
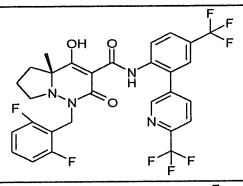
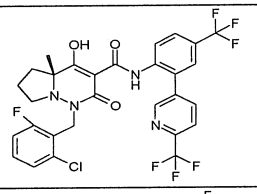
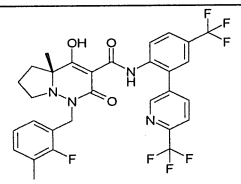
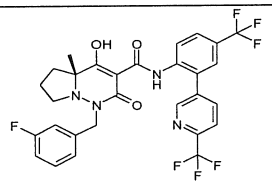
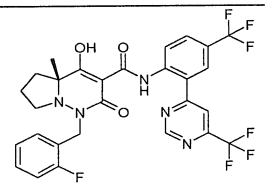
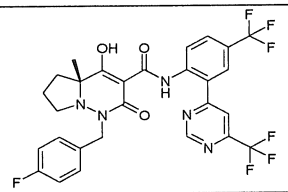
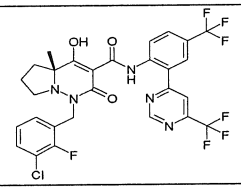
Bảng 27-3

183		QC-SMD-TFA05	1,68	650
184		QC-SMD-TFA05	1,76	688
185		QC-SMD-TFA05	1,76	606
186		QC-SMD-TFA05	1,76	606
187		QC-SMD-TFA05	1,77	606
188		QC-SMD-TFA05	1,72	592
189		QC-SMD-TFA05	1,76	676
190		SQD-AA05	1,15	528
191		SQD-AA05	1,16	528

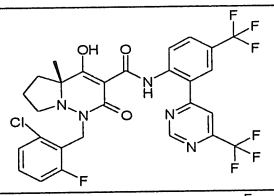
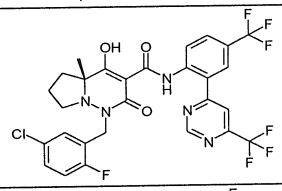
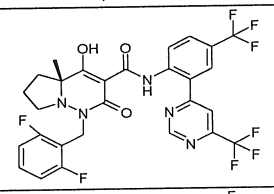
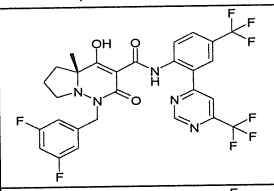
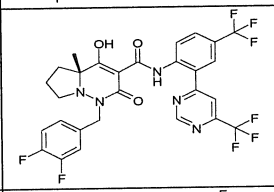
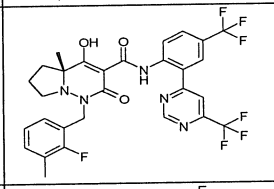
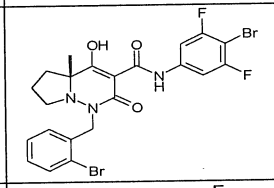
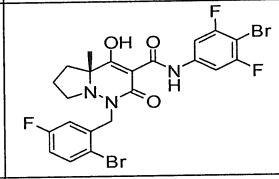
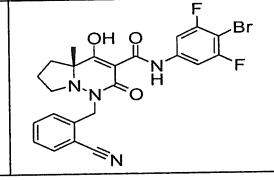
Bảng 27-4

192		QC-SMD-TFA05	1,70	528
193		SQD-AA05	1,15	528
194		SQD-AA05	1,15	546
195		QC-SMD-TFA05	1,76	524
196		QC-SMD-TFA05	1,75	544
197		QC-SMD-TFA05	1,73	546
198		SQD-AA05	1,18	643
199		QC-SMD-TFA05	1,67	609
200		QC-SMD-TFA05	1,67	609

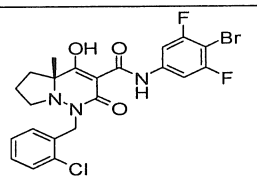
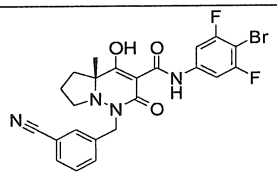
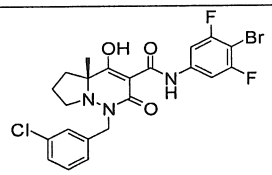
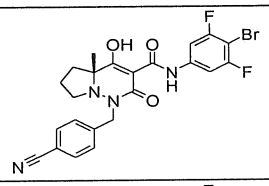
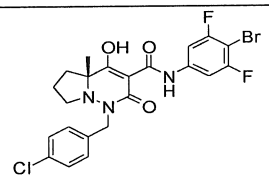
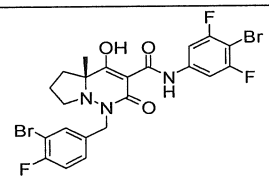
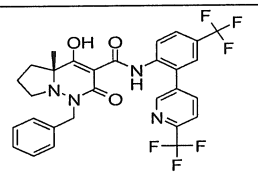
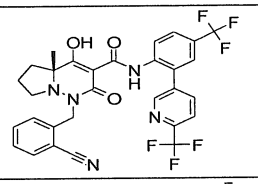
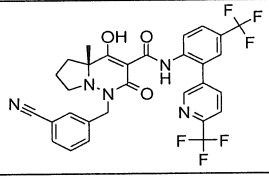
Bảng 27-5

201		SQD-AA05	1,18	643
202		SQD-AA05	1,17	651
203		QC-SMD-TFA05	1,66	627
204		QC-SMD-TFA05	1,71	643
205		SQD-AA05	1,21	623
206		QC-SMD-TFA05	1,67	609
207		QC-SMD-TFA05	1,68	610
208		QC-SMD-TFA05	1,68	610
209		QC-SMD-TFA05	1,72	644

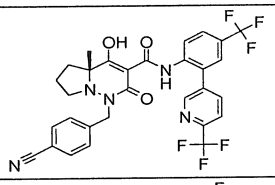
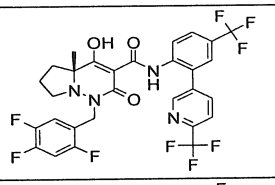
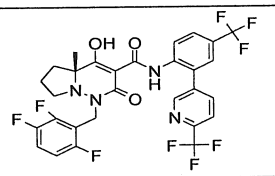
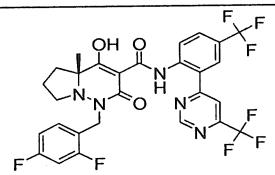
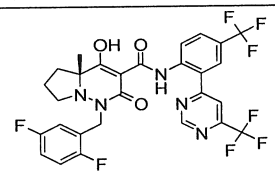
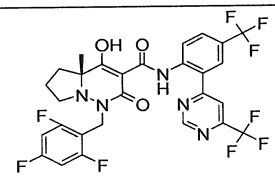
Bảng 27-6

210		QC-SMD-TFA05	1,72	644
211		QC-SMD-TFA05	1,71	644
212		QC-SMD-TFA05	1,70	628
213		QC-SMD-TFA05	1,71	628
214		QC-SMD-TFA05	1,71	628
215		QC-SMD-TFA05	1,76	624
216		QC-SMD-TFA05	1,78	571
217		QC-SMD-TFA05	1,77	589
218		QC-SMD-TFA05	1,62	517

Bảng 27-7

219		QC-SMD-TFA05	1,76	526
220		QC-SMD-TFA05	1,62	517
221		QC-SMD-TFA05	1,76	526
222		QC-SMD-TFA05	1,62	517
223		QC-SMD-TFA05	1,76	526
224		SQD-AA05	1,18	589
225		QC-SMD-TFA05	1,68	590
226		QC-SMD-TFA05	1,61	615
227		SQD-AA05	1,11	615

Bảng 27-8

228		SQD-AA05	1,11	615
229		QC-SMD-TFA05	1,67	644
230		QC-SMD-TFA05	1,66	644
231		QC-SMD-TFA05	1,71	627
232		QC-SMD-TFA05	1,70	627
233		QC-SMD-TFA05	1,70	645

Mặc dù các hợp chất tương ứng được mô tả trong bảng này bao gồm chất hỗ biến của chúng, ví dụ, ^{1}H-NMR của ví dụ 196 như dưới đây.

Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 16,40 (1H, s), 12,00 (1H, s), 7,40-7,28 (4H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,47 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,37-3,32 (1H, m), 2,82-2,76 (1H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 1,76-1,61 (3H, m), 1,01 (3H, s).

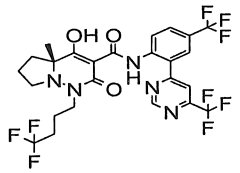
Chất hỗ biến phụ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 16,40 (1H, s), 12,18 (1H, s), 7,40-7,28 (4H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,53 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,32-3,26 (1H, m), 2,84-2,77 (1H, m), 2,65-2,61 (1H, m), 1,81-1,70 (3H, m), 0,88 (3H, s).

Ví dụ 234

(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-1-(4,4,4-triflobutyl)-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 144]



Metyl (4aR)-1-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat (Ví dụ tham khảo 12) và 1,1,1-triflo-4-iodobutan được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ tham khảo 80, Ví dụ 166, và Ví dụ 21 lần lượt được thực hiện để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

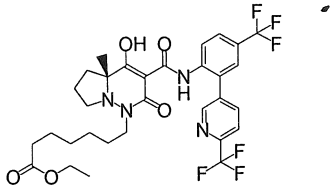
LCMS: m/z 612[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,63 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 235

Etyl 7-[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]heptanoat

[Công thức 145]



Metyl (4aR)-1-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat (Ví dụ tham khảo 12) và etyl 7-bromoheptanoat được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 234 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 657[M+H]$^+$

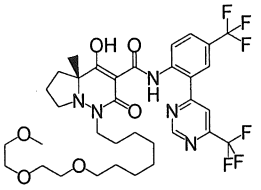
Thời gian lưu HPLC: 1,70 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 236

(4aR)-4-hydroxy-1-[8-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]oxtyl]-4a-metyl-2-oxo-

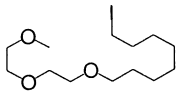
N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 146]



Bước thứ nhất

[Công thức 147]



Bổ sung natri iodua vào dung dịch chứa 1-bromo-8-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)oxtan (1,00g, 3,21mmol) trong axeton, và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được lọc để tách, và sau khi chất lọc được rửa bằng natri thiosulfat và nước muối, chất thu được được làm khô trên natri sulfat. Sau khi chất thu được được lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-iodo-8-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)oxtan (1,05g, 91%) làm dầu màu vàng.

Bước thứ hai

Metyl (4aR)-1-[(2,4-(dimetoxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat (Ví dụ tham khảo 12) và thể iodin thu được ở bước thứ nhất được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 234 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 732$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,76 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

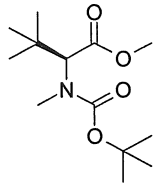
Ví dụ 237

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyrimidin-5-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl (2S)-3,3-dimetyl-2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]butanoat

[Công thức 148]



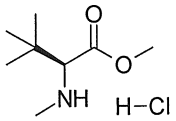
Hòa tan axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-dimetyl butanoic (11,3g, 48,9mmol) trong N,N-dimetylformamit (114ml), bổ sung oxit bạc (34,0g, 147mmol) và iodometan (18,3ml, 294mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200ml) và được lọc, bổ sung nước, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,7g, 100%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4,75 (1H, s), 3,71 (3H, s), 2,94 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,08 (9H, s).

Bước thứ hai

Metyl (S)-3,3-dimetyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua

[Công thức 149]



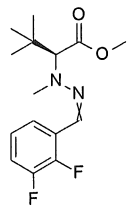
Bổ sung axit clohydric (dung dịch dioxan, 122ml, 489mmol) vào metyl ((2S)-3,3-dimetyl-2-[metyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]butanoat (12,69 g), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,58g, 100%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,00 (1H, brs), 3,89-3,86 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,54 (3H, s), 1,02 (9H, s).

Bước thứ ba

Metyl (2S)-2-[[(2,3-diflophenyl)metylidenamino]-metylamino]-3,3-dimetylbutanoat

[Công thức 150]



Hòa tan metyl (S)-3,3-dimetyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua (70,0mg, 0,358mmol) trong axit axetic (3,58mmol, 205 µL) và nước (716 µL), bổ sung natri nitrit (33,4mg, 0,393mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. Bổ sung kẽm (19,7g, 302mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 4 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, bổ sung metanol (3,58ml) và 2,3-diflobenzandehyt (39,1 µL, 0,358mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng với etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và nước muối, và sau đó chất thu được được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,2mg, 41%).

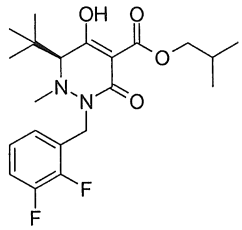
LCMS: m/z 299$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,13 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ tư

2-metylpropyl este của axit (3S)-3-tert-butyl-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyrimidin-5-carboxylic

[Công thức 151]



Hòa tan metyl ((2S)-2-[[(2,3-diflophenyl)metylidenamino]-metylamino]-3,3-dimetylbutanoat (44,2mg, 0,148mmol)) trong axit clohydric (dung dịch metanol, 442 µL), bổ sung boran-pyridin (29,9 µL, 0,296mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch

nước dikali hydrophosphat 1N và nước muối, và lớp nước được tách bằng thiết bị tách pha và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl (2S)-2-[[(2,3-diflophenyl)metylamino]-metylamino]-3,3-dimetylbutanoat làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong etyl axetat (750 μL), và sau đó bổ sung 3-isobutoxy-3-oxopropanoat (0,026g, 0,163mmol), pyridin (35,8 μL, 0,444mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat, 174 μL, 0,296mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1N và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl (2S)-2-[[(2,3-diflophenyl)metyl-[3-(2-metylpropoxy)-3-oxopropanoyl]amino]-metylamino]-3,3-dimetylbutanoat làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được trong N,N-dimetylformamit (750 μL), bổ sung xesi carbonat (121mg, 0,370mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (48,1mg, 79%).

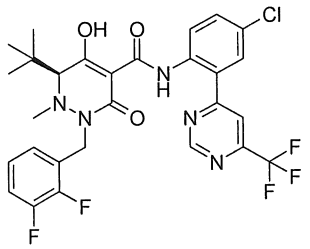
LCMS: m/z 411,5[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,03 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ năm

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyrimidin-5-carboxamit

[Công thức 152]



Hòa tan 2-metylpropyl este (3S)-3-tert-butyl-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-

4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxylic (6,3mg, 0,015mmol) trong toluen (200 μL), bổ sung 4-clo-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 53) (4,2mg, 0,015mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0mg, 85%).

LCMS: m/z 610,3$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,72 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

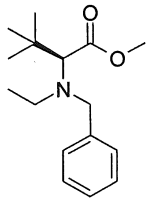
Ví dụ tham khảo 83

Metyl (S)-2-(etylamino)-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua

Bước thứ nhất

Metyl (2S)-2-[benzyl(etyl)amino]-3,3-dimetylbutanoat

[Công thức 153]



Metyl (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua (5,27g, 29,0mmol) được tạo huyền phù trong dicloetan (250ml), và sau đó bổ sung benzandehyt (2,93ml, 29,0mmol) và natri triaxetoxyhydroborat (12,3g, 58,0mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (200ml) và được lọc, bổ sung nước, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được (2S)-2-(benzylamino)-3,3-dimetylbutanoat metyl este (6,82 g) làm sản phẩm thô. Hòa tan một phần sản phẩm thô thu được (2,00g, 8,50mmol) trong diclometan (42,5ml), axetandehyt (2,39ml, 42,5mmol) và bổ sung natri triaxetoxyhydroborat (3,60g, 17,0mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat,

được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,65g, 88%).

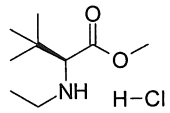
LCMS: m/z 264,3$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,14 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Metyl (S)-3,3-dimetyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua

[Công thức 154]



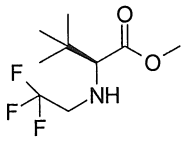
Hòa tan metyl (2S)-2-[benzyl(etyl)amino]-3,3-dimetylbutanoat (1,64g, 6,23mmol) trong etyl axetat (6,23ml), bổ sung paladi hydroxit-cacbon (20% trọng lượng, 328 mg), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được lọc, bổ sung axit clohydric (dung dịch dioxan, 4,67ml, 18,7mmol), và sau đó chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (922mg, 71%).

[1004] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 8,98 (1H, brs), 8,76 (1H, brs), 3,88 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,78 (3H, s), 2,94 (2H, q, J = 6,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,04 (9H, s).

Ví dụ tham khảo 84

Metyl (2S)-3,3-dimetyl-2-(2,2,2-trifloetylamino)butanoat

[Công thức 155]



Metyl (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua (1,00g, 5,50mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (250ml), và sau đó bổ sung 2,2,2-trifloetyl của axit triflometansulfonic (1,59ml, 11,0mmol) và diisopropyletylamin (4,79ml, 27,5mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 60°C trong 27 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong

phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, bổ sung axit clohydric đậm đặc, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm dung dịch chứa axetonitril/nước.

LCMS: m/z 228,3$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,19 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

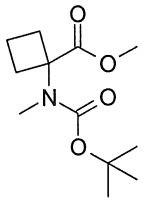
Ví dụ tham khảo 85

Metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat hydroclorua

Bước thứ nhất

Metyl 1-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclobutancarboxylat

[Công thức 156]



Hòa tan axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclobutancarboxylic (1,00g, 4,65mmol) trong N,N-dimetylformamit (9,29ml), và sau đó bổ sung natri hydrua (55%, 0,61g, 13,9mmol) và metyl iodua (1,45ml, 23,3mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ête. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, dung dịch nước natri thiosulfat 10% trọng lượng, và nước muối, lớp nước được tách bằng thiết bị tách pha, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,13g, 100%).

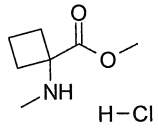
LCMS: m/z 266,3$[M+Na]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,92 phút (điều kiện phân tích SQD-AA05)

Bước thứ hai

Metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat hydroclorua

[Công thức 157]



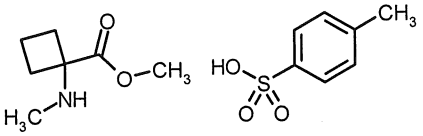
Theo cách thức tương tự với bước thứ hai của ví dụ 237, hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ metyl 1-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)xyclobutancarboxylat.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,97 (2H, brs), 3,86 (3H, s), 2,60-2,57 (2H, m), 2,50-2,46 (5H, m), 2,06-2,03 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 86

Metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat 4-toluensulfonat

[Công thức 158]



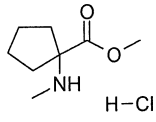
Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat hydroclorua (1,39g, 7,75mmol) trong etyl axetat (15ml), và sau đó bổ sung 4-toluensulfonat monohydrat (1,47g, 7,75mmol), hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, bổ sung etyl axetat (15ml), và chất thu được được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,96g, 80%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,10 (2H, brs), 7,48 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,82 (3H, s), 2,56-2,31 (7H, m), 2,29 (3H, s), 2,05-1,99 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 87

Metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat hydroclorua

[Công thức 159]



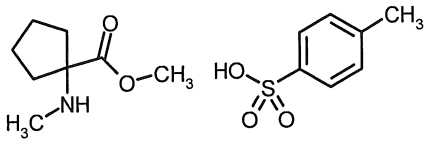
Theo cách thức tương tự với các bước thứ nhất và thứ hai của ví dụ tham khảo 85, hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentancarboxylic.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,71 (2H, brs), 3,79 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,20-2,13 (2H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,89-1,86 (2H, m), 1,74-1,71 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 88

Metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat 4-toluensulfonat

[Công thức 160]



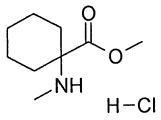
Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat hydroclorua (1,50g, 7,75mmol) trong etyl axetat (15ml), và sau đó bổ sung 4-toluensulfonat monohydrat (1,47g, 7,75mmol), hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, bổ sung etyl axetat (15ml), và chất thu được được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,00g, 78%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,18 (2H, brs), 7,48 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,79 (3H, s), 2,57 (3H, brs), 2,29 (3H, s), 2,24-2,10 (2H, m), 1,99-1,86 (2H, m), 1,86-1,65 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 89

Metyl 1-(metylamino)xyclohexancarboxylat hydroclorua

[Công thức 161]



Theo cách thức tương tự với các bước thứ nhất và thứ hai của ví dụ tham khảo 85, hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexancarboxylic.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9,43 (2H, brs), 3,84 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,15-2,12 (2H, m), 1,77-1,73 (4H, m), 1,58-1,55 (1H, m), 1,47-1,44 (2H, m), 1,35-1,29 (1H, m).

LCMS: m/z 172,5 $[M+H]^+$

LCMS: m/z 172,5$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,52 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

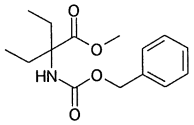
Ví dụ tham khảo 90

Metyl 2-etyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua

Bước thứ nhất

2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-etylbutanoat metyl este

[Công thức 162]



Hòa tan 2-etyl-2-(metoxycarbonyl)butanoat (307,0mg, 1,76mmol) trong toluen (11,7ml), và sau đó bổ sung trietylamin (295 µL, 2,12mmol) và diphenylphosphoryl azit (458 µL, 2,12mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và ở 95°C trong 0,5 giờ. Bổ sung benzyl rượu (1,1ml, 10,6mmol), và khuấy hỗn hợp ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, pha loãng với dietyl ête, và chất thu được được rửa bằng axit clohydric 1N, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (488,1mg, 99%).

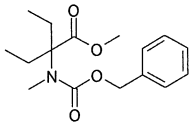
LCMS: m/z 280[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,11 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)(metyl)amino)-2-etylbutanoat

[Công thức 163]



Sau khi dung dịch chứa metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-etylbutanoat (481,3mg, 1,72mmol) trong N,N-dimetylformamit (3,4ml) được bổ sung vào natri hydrua (83mg, 3,45mmol) ở 0°C, bổ sung metyl iodua (269 µL, 4,31mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dietyl ête và rửa bằng axit clohydric 1N, nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa, dung dịch nước natri thiosulfat, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (438,5mg, 87%).

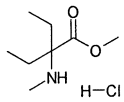
LCMS: m/z 294[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,14 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

Metyl 2-etyl-2-(metylamino)butanoat hydroclorua

[Công thức 164]



Bổ sung paladi-cacbon (10% trọng lượng, 15,8 mg) vào dung dịch chứa metyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)(metyl)amino)-2-etylbutanoat (434,5mg, 1,48mmol) trong metanol (7,4ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch axit clohydric-metanol (0,5M, 14,8ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (281,9mg, 97%).

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 3,92 (3H, s), 3,34 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,04 (4H, m), 0,99 (6H, t).

LCMS: m/z 160$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,49 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

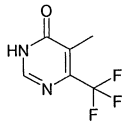
Ví dụ tham khảo 91

4-clo-5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin

Bước thứ nhất

5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on

[Công thức 165]



Hòa tan etyl 4,4,4-triflo-2-metyl-3-oxobutanoat (200mg, 1,01mmol) và formamidin hydroclorua (122mg, 1,51mmol) trong etanol (2,0ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung natri etoxit (172mg, 2,52mmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 4 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được rửa bằng dietyl ête để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (158mg, 88%).

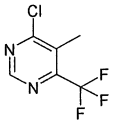
LCMS: m/z 179[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,46 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

4-clo-5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin

[Công thức 166]



Bổ sung phosphoryl clorua (1,06ml, 11,4mmol) vào 5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (135mg, 0,758mmol), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 197[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,95 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

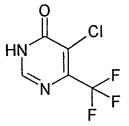
Ví dụ tham khảo 92

4,5-diclo-6-(triflometyl)pyrimidin

Bước thứ nhất

5-clo-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on

[Công thức 167]



Hòa tan 6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (1,0g, 6,1mmol) và N-closucxinimit (1,1g, 7,9mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0ml), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (nước/axetonitril, axit fomic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (368,5mg, 31%).

LCMS: m/z 199[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,68 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

4,5-diclo-6-(triflometyl)pyrimidin

[Công thức 168]



Bổ sung phosphoryl clorua (1,4ml, 15,1mmol) vào 5-clo-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (150,0mg, 0,756mmol), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1,5 giờ. Nước đá được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng diclometan, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (121,5 mg) làm sản phẩm thô.

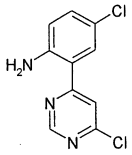
LCMS: m/z 217[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,03 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 93

4-clo-2-(6-clopyrimidin-4-yl)anilin

[Công thức 169]



Bổ sung dioxan (9,6ml) vào pinacol este của axit 2-amino-4-clo-phenylboronic (608mg, 2,4mmol), 4,6-diclopyridin (892mg, 6,0mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (138mg, 0,12mmol), và kali phosphat (2,03g, 9,6mmol), và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (349,6mg, 59%).

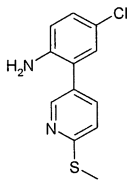
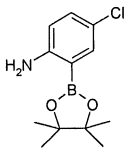
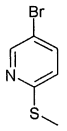
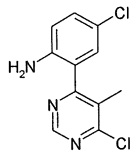
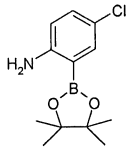
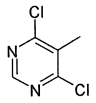
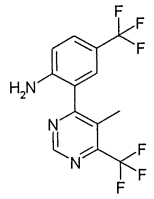
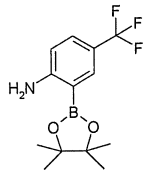
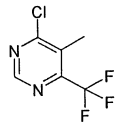
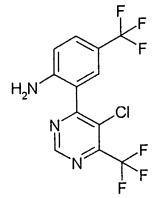
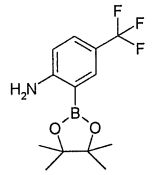
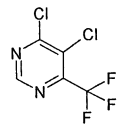
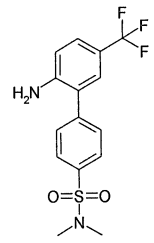
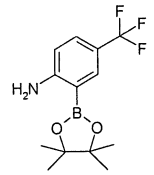
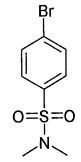
LCMS: m/z 240[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,14 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Dẫn xuất axit boronic và halogenua được mô tả trong bảng dưới đây được

sử dụng để tổng hợp các chất trung gian anilin được mô tả trong bảng dưới đây bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 93.

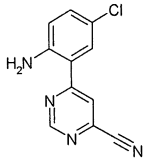
Bảng 28

Ví dụ tham khảo số	Anilin	Dẫn xuất axit boronic	Halogenua	Chất trung gian anilin m/z
94				251 $[M+H]^+$
95				255 $[M+H]^+$
96				322 $[M+H]^+$
97				342 $[M+H]^+$
98				345 $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 99

6-(2-amino-5-clophenyl)pyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 170]



4-clo-2-(6-clopyrimidin-4-yl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương

tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 63 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

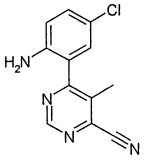
LCMS: m/z 265[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,16 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 100

6-(2-amino-5-clophenyl)-5-metylpyrimidin-4-cacbonitril

[Công thức 171]



4-clo-2-(6-clopyrimidin-4-yl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 63 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 245[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,75 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Các ví dụ từ 238 đến 300

Các chất phản ứng anilin thích hợp của các ví dụ tham khảo 94 đến 100 được mô tả trong bảng 30, các dẫn xuất benzandehyt thích hợp của ví dụ tham khảo 3 và các dẫn xuất đã biết từ tài liệu hoặc được bán trên thị trường, và các amin thích hợp của các ví dụ tham khảo 85 đến 90 và các amin đã biết từ tài liệu hoặc được bán trên thị trường được sử dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ ba đến thứ năm của ví dụ 237.

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (không chất phụ gia), MeCN/nước (axit fomic 0,1%), MeCN/nước (0,1% NEt_3), hoặc $CHCl_3$

Cột:

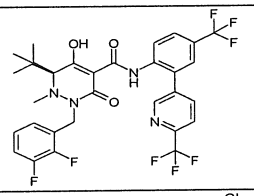
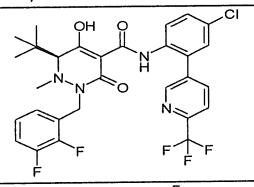
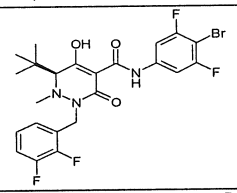
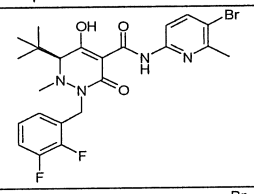
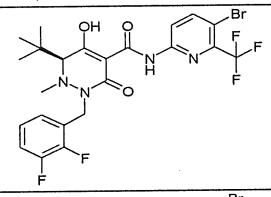
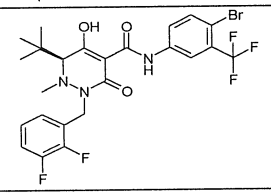
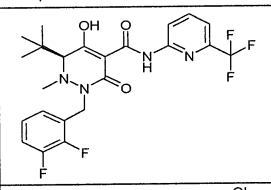
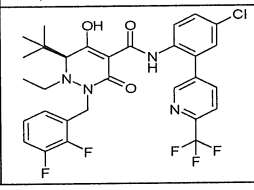
YMC-Actus ODS-A (100 × 20mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

YMC-Actus Triart C18 (100 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

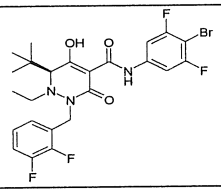
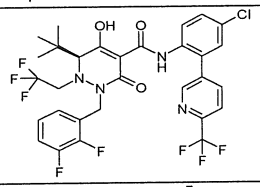
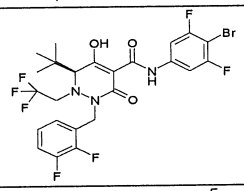
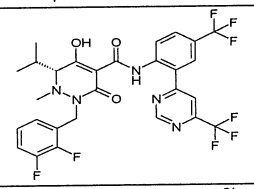
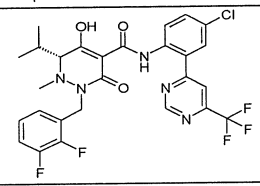
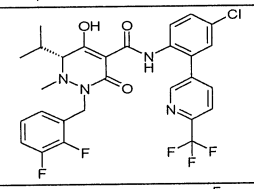
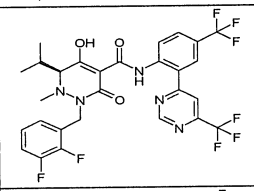
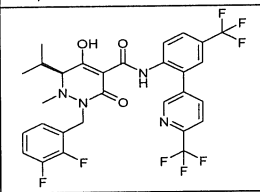
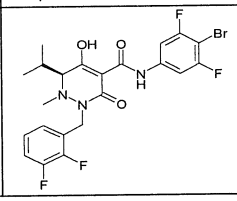
JAI JAIGEL-H (600 × 20mmI.D., GPC)

Bảng 29-1

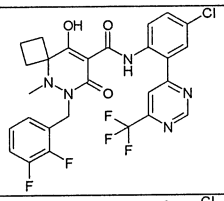
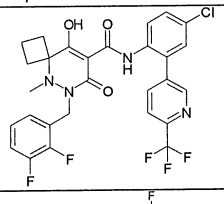
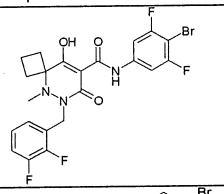
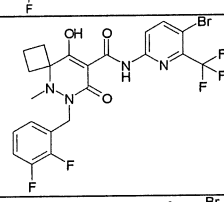
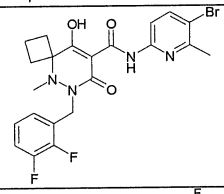
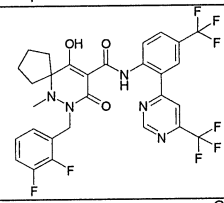
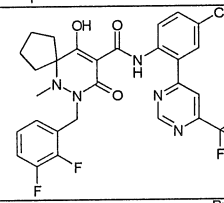
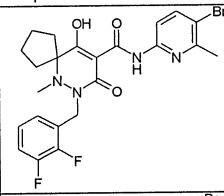
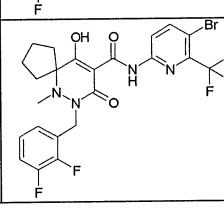
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z [M+H]+
238		QC-SMD-TFA05	1,71	643
239		QC-SMD-TFA05	1,71	609
240		SQD-AA05	1,72	544
241		QC-SMD-TFA05	1,74	523
242		QC-SMD-TFA05	1,72	577
243		QC-SMD-TFA05	1,75	576
244		QC-SMD-TFA05	1,65	499
245		QC-SMD-TFA05	1,75	623

[1076]

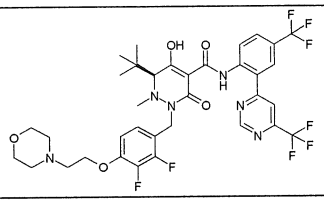
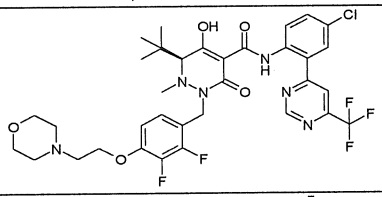
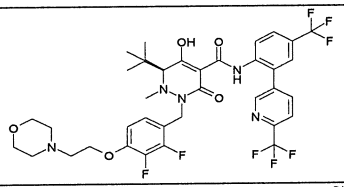
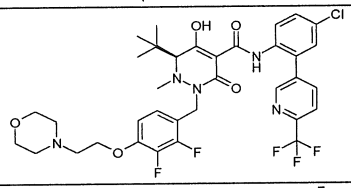
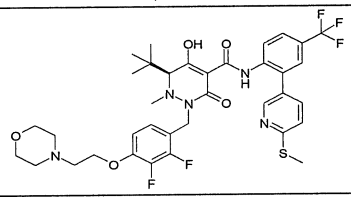
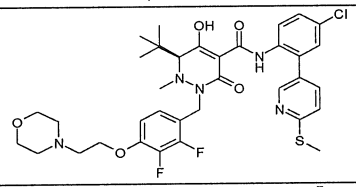
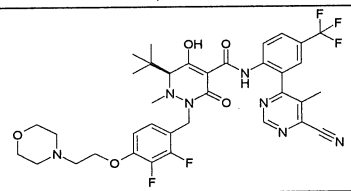
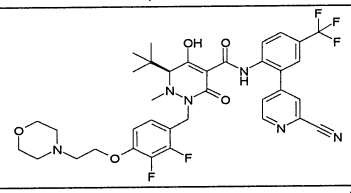
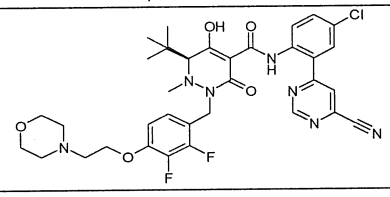
Bảng 29-2

246		QC-SMD-TFA05	1,78	558
247		QC-SMD-TFA05	1,71	677
248		SQD-AA05	1,59	612
249		QC-SMD-TFA05	1,69	630
250		QC-SMD-TFA05	1,69	596
251		QC-SMD-TFA05	1,67	595
252		QC-SMD-TFA05	1,69	630
253		QC-SMD-TFA05	1,68	629
254		QC-SMD-TFA05	1,70	530

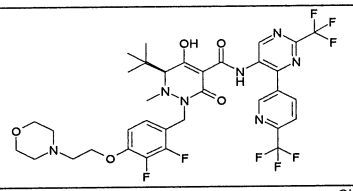
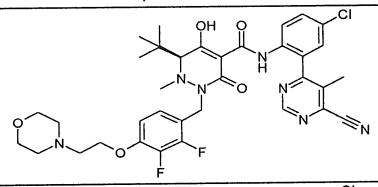
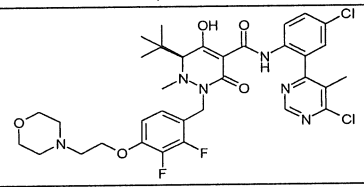
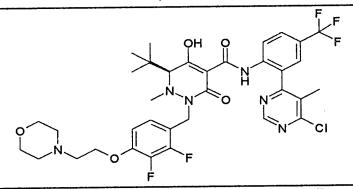
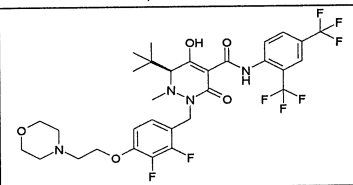
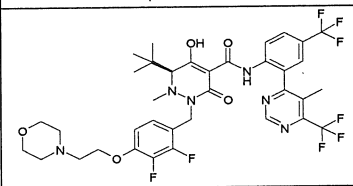
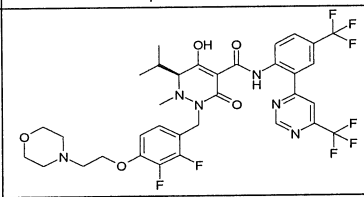
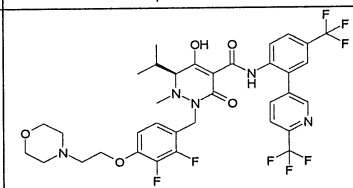
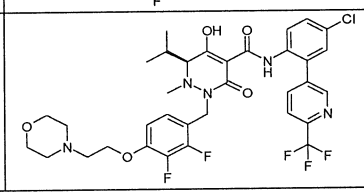
Bảng 29-3

255		QC-SMD-TFA05	1,69	594
256		QC-SMD-TFA05	1,68	593
257		QC-SMD-TFA05	1,71	528
258		QC-SMD-TFA05	1,69	561
259		QC-SMD-TFA05	1,70	507
260		SQD-AA05	1,20	642
261		SQD-AA05	1,23	608
262		QC-SMD-TFA05	1,74	521
263		QC-SMD-TFA05	1,72	575

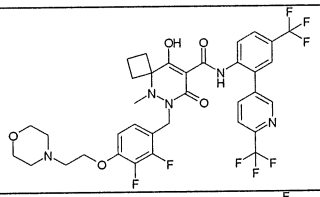
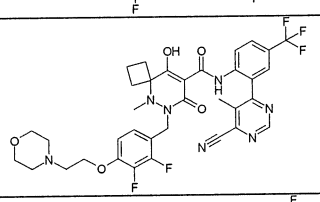
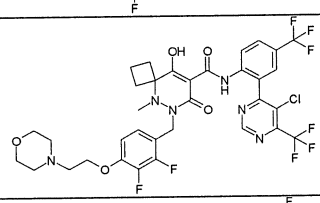
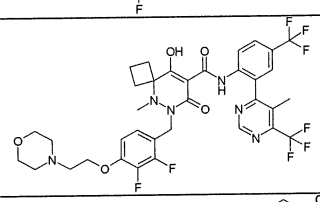
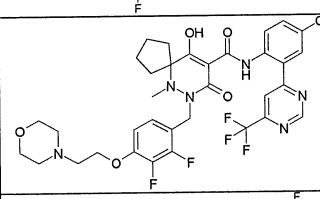
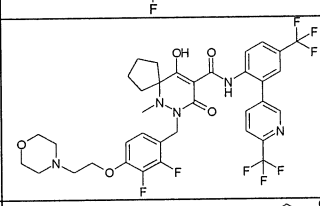
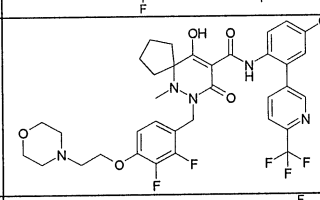
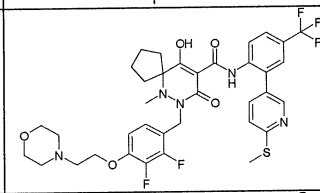
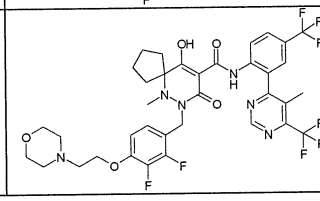
Bảng 29-4

264		QC-SMD-TFA05	1,36	773
265		QC-SMD-TFA05	1,35	739
266		QC-SMD-TFA05	1,36	772
267		QC-SMD-TFA05	1,34	738
268		QC-SMD-TFA05	1,36	750
269		QC-SMD-TFA05	1,33	716
270		QC-SMD-TFA05	1,31	744
271		QC-SMD-TFA05	1,30	729
272		QC-SMD-TFA05	1,28	696

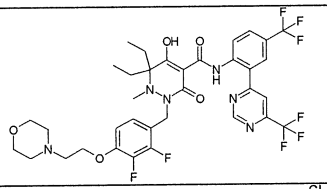
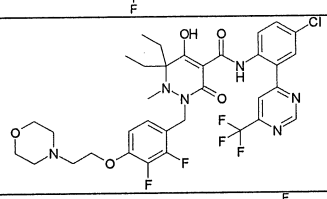
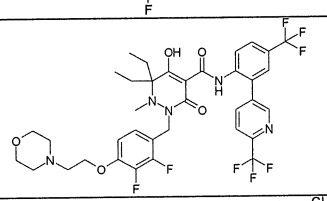
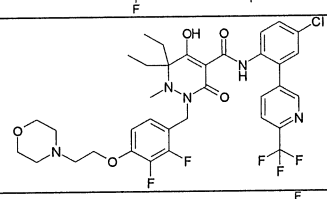
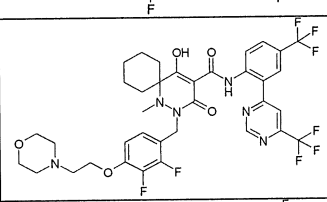
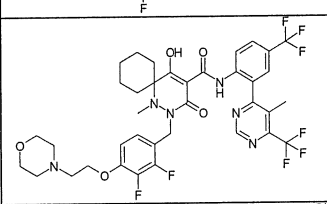
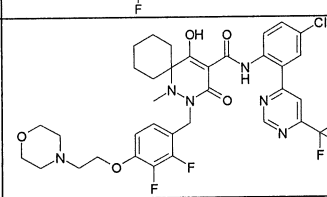
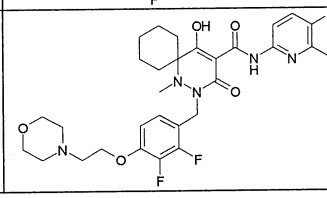
Bảng 29-5

273		QC-SMD-TFA05	1,26	774
274		QC-SMD-TFA05	1,30	710
275		QC-SMD-TFA05	1,33	719
276		QC-SMD-TFA05	1,36	753
277		QC-SMD-TFA05	1,34	695
278		QC-SMD-TFA05	1,38	787
279		QC-SMD-TFA05	1,33	759
280		QC-SMD-TFA05	1,32	758
281		QC-SMD-TFA05	1,30	724

Bảng 29-6

282		QC-SMD-TFA05	1,31	756
283		QC-SMD-TFA05	1,27	728
284		QC-SMD-TFA05	1,35	791
285		QC-SMD-TFA05	1,33	771
286		QC-SMD-TFA05	1,33	737
287		QC-SMD-TFA05	1,34	770
288		QC-SMD-TFA05	1,32	736
289		QC-SMD-TFA05	1,34	748
290		QC-SMD-TFA05	1,35	785

Bảng 29-7

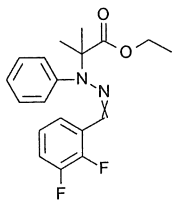
291		QC-SMD-TFA05	1,36	773
292		QC-SMD-TFA05	1,34	739
293		QC-SMD-TFA05	1,35	772
294		QC-SMD-TFA05	1,33	738
295		SMD-TFA05	1,35	785
296		SMD-TFA05	1,35	799
297		SMD-TFA05	1,33	751
298		SMD-TFA05	1,33	718

Ví dụ tham khảo 101

Metyl 2-(2,3-diflobenzyl)-5-hydroxy-6,6-dimetyl-3-oxo-1-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

Bước thứ nhất

[Công thức 172]



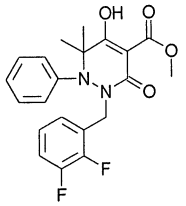
Hòa tan phenylhydrazin (0,76g, 7,1mmol) và etyl 2-bromo-2-metylpropionat (1,93g, 9,9mmol) trong N,N-diisopropyletylamin (1,00g, 7,8mmol), và khuấy hỗn hợp và gia nhiệt dưới khí quyển nitơ ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, cô dưới áp suất giảm, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Bổ sung metanol (6ml) và 2,3-diflo-benzandehyt (0,77ml, 7,1mmol) vào sản phẩm thô thu được, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel (nước axit fomic 0,1%/axetonitril axit fomic 0,1%) để thu được etyl 2-(2-(2,3-diflobenzyliden)-1-phenylhydrazinyl)-2-metylpropanoat (0,51g, 21%) làm dầu màu vàng.

LCMS: m/z 347$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,12 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

[Công thức 173]



Etyl 2-(2-(2,3-diflobenzyliden)-1-phenylhydrazinyl)-2-metylpropanoat thu được ở bước thứ nhất được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ tham khảo 1-2 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,38g, 65%) làm dầu màu vàng.

LCMS: m/z 403$[M+H]^+$

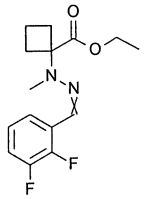
Thời gian lưu HPLC: 0,97 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ tham khảo 102

Metyl 6-(2,3-diflobenzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxylat

Bước thứ nhất

[Công thức 174]



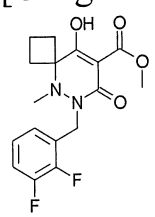
Hòa tan metylhydrazin (0,10g, 2,17mmol) và etyl 1-bromoxyclobutancarboxylat (0,23g, 1,1mmol) trong N,N-diisopropyletylamin (0,30g, 2,3mmol), và khuấy hỗn hợp và gia nhiệt dưới khí quyển nitơ ở 110°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc, cô dưới áp suất giảm, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Bổ sung sản phẩm thô thu được vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó bổ sung metanol (2ml) và 2,3-diflo-benzandehyt (0,12ml, 1,1mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel để thu etyl 1-(2-(2,3-diflobenzyliden)-1-metylhydrazinyl)xyclobutancarboxylat (36mg, 11%) làm dầu không màu.

LCMS: m/z 297$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,15 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

[Công thức 175]



Etyl 1-(2-(2,3-diflobenzyliden)-1-metylhydrazinyl)xyclobutancarboxylat

thu được ở bước thứ nhất được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ tham khảo 101 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, 78%) làm dầu màu đỏ.

LCMS: m/z 353$[M+H]^+$

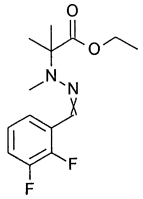
Thời gian lưu HPLC: 0,93 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ tham khảo 103

Metyl 2-(2,3-diflobenzyl)-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

Bước thứ nhất

[Công thức 176]



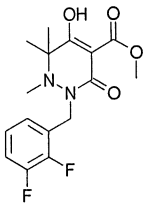
Hòa tan metylhydrazin (0,46g, 10,0mmol) và etyl 2-bromo-2-metylpropionat (1,07g, 5,5mmol) trong tetrahydrofuran (5,0ml), và sau đó bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,84g, 6,5mmol), và khuấy hỗn hợp và gia nhiệt dưới khí quyển nitơ ở 60°C trong 66 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, metanol (60ml) và 2,3-diflo-benzandehyt (0,55ml, 5,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel (nước axit fomic 0,1%/axetonitril axit fomic 0,1%) để thu được etyl 2-[2-(2,3-diflobenzyliden)-1-metylhydrazinyl]-2-metylpropionat (0,8g, 56%) làm dầu không màu.

LCMS: m/z 285$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,00 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

[Công thức 177]



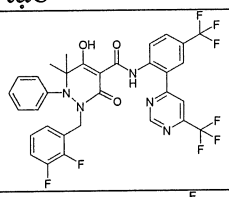
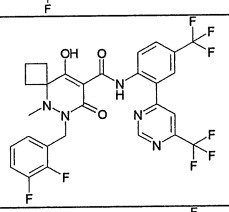
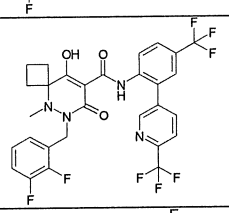
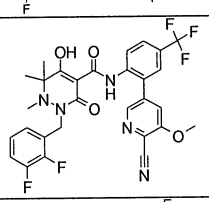
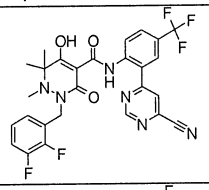
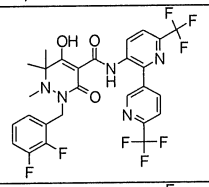
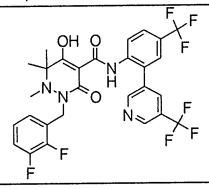
Etyl 2-[2-(2,3-diflobenzyliden)-1-metylhydrazinyl]-2-metylpropionat thu được ở bước thứ nhất được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ tham khảo 101 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục (650mg, 68%) làm dầu màu vàng.

LCMS: m/z 341[M+H]$^+$

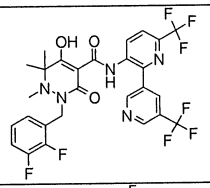
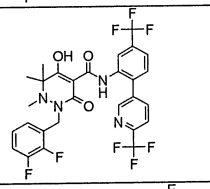
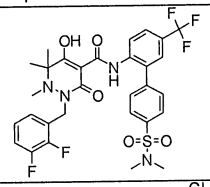
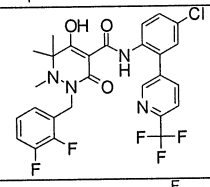
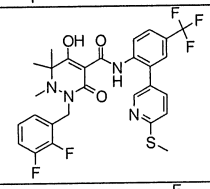
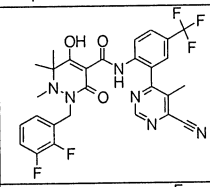
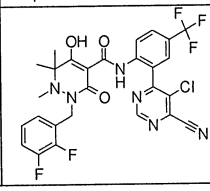
Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Các chất phản ứng anilin thích hợp và các chất trung gian este thích hợp của các ví dụ tham khảo 101 đến 103 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ năm của ví dụ 237.

Bảng 30-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
299		QC-SMD-TFA05	1,73	678
300		QC-SMD-TFA05	1,68	628
301		QC-SMD-TFA05	1,67	627
302		QC-SMD-TFA05	1,56	602
303		QC-SMD-TFA05	1,58	573
304		QC-SMD-TFA05	1,59	616
305		QC-SMD-TFA05	1,63	615

Bảng 30-2

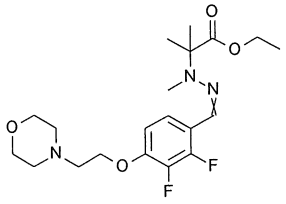
306		QC-SMD-TFA05	1,58	616
307		QC-SMD-TFA05	1,63	615
308		QC-SMD-TFA05	1,62	653
309		QC-SMD-TFA05	1,63	581
310		QC-SMD-TFA05	1,65	593
311		QC-SMD-TFA05	1,59	587
312		QC-SMD-TFA05	1,62	607

Ví dụ 313

2-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]pyridazin-4-carboxamit

Bước thứ nhất

[Công thức 178]



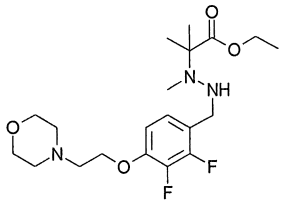
Metylhydrazin, etyl 2-bromo-2-metylpropionat, và chất phản ứng andehyt được tổng hợp ở Ví dụ tham khảo 3 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 103 được tiến hành để thu được etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyliden)-1-metylhydrazinyl)-2-metylpropanoat.

LCMS: m/z 414$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,96 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 179]



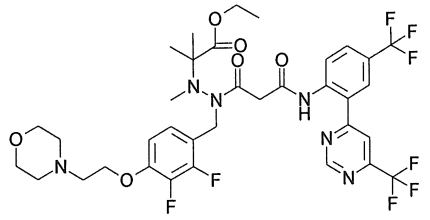
Hòa tan etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyliden)-1-metylhydrazinyl)-2-metylpropanoat (50mg, 0,12mmol) thu được ở bước thứ nhất trong dung dịch axit clohydric 10%-metanol (1,8ml), bổ sung boran-pyridin (28mg, 0,30mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung dung dịch nước dikali hydrophosphat 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1-metylhydrazinyl)-2-metylpropanoat làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 416$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,63 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

[Công thức 180]



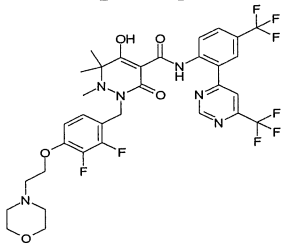
Hòa tan sản phẩm thô etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1-metylhydrazinyl)-2-metylpropanoat thu được ở bước thứ hai trong etyl axetat (800 µL), và sau đó chất phản ứng axit carboxylic được tổng hợp ở bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 82, bổ sung pyridin (20 µL, 0,242mmol), và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat, 92 µL, 0,145mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1-metyl-2-(3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)propanoyl)hydrazinyl)-2-metylpropanoat làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 791$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,19 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ tư

[Công thức 181]



Etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1-metyl-2-(3-oxo-3-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)propanoyl)hydrazinyl)-2-metylpropanoat thu được ở bước thứ ba được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục (35,1mg, 39% ba-bước yield).

LCMS: m/z 745$[M+H]^+$

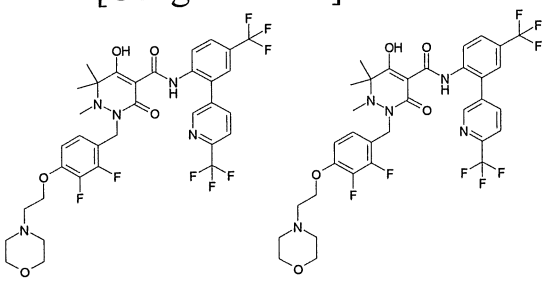
Thời gian lưu HPLC: 1,27 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 314

2-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-5-hydroxy-1,6,6-

trimetyl-3-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]pyridazin-4-carboxamit

[Công thức 182]



Etyl 2-(2-(2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1-metylhydrazinyl)-2-metylpropanoat được tổng hợp ở bước thứ hai của ví dụ 313 và axit carboxylic reagent được tổng hợp ở bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 81 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 313 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục (36,6mg, hiệu suất ba-bước 41%).

LCMS: m/z 744[M+H]$^+$

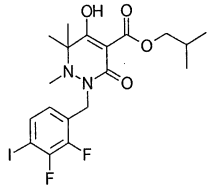
Thời gian lưu HPLC: 1,28 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 315

2-[[2,3-diflo-4-(3-morpholin-4-ylprop-1-ynil)phenyl]metyl]-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]pyridazin-4-carboxamit

Bước thứ nhất

[Công thức 183]



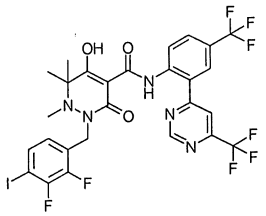
2,3-diflo-4-iodobenzandehyt và 3-isobutyloxy-3-oxopropionat được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của các bước thứ nhất và thứ hai của ví dụ tham khảo 103 được tiến hành để tổng hợp isobutyl 2-(2,3-diflo-4-iodobenzyl)-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

LCMS: m/z 509[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,10 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

[Công thức 184]



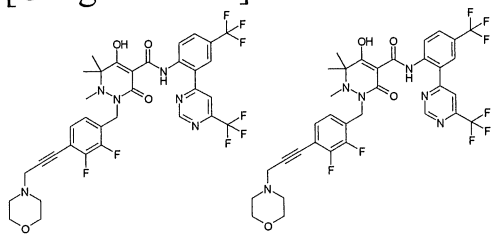
Isobutyl este của axit (2-(2,3-diflo-4-iodobenzyl)-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-carboxylic được tổng hợp ở bước thứ nhất và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 50) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ năm của ví dụ 237 được tiến hành để tổng hợp 2-(2,3-diflo-4-iodobenzyl)-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-carboxamit.

LCMS: m/z 742$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ ba

[Công thức 185]



Chất iot được tổng hợp ở bước thứ hai và 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 123 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

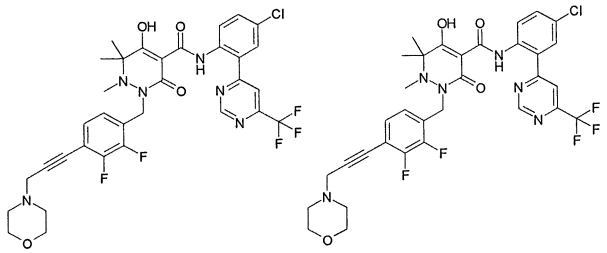
LCMS: m/z 739$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,31 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 316

N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-2-[[2,3-diflo-4-(3-morpholin-4-ylprop-1-ynil)phenyl]metyl]-5-hydroxy-1,6,6-trimetyl-3-oxopyridazin-4-carboxamit

[Công thức 186]



Chất phản ứng anilin được tổng hợp ở Ví dụ tham khảo 53 được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 315 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS: m/z 705[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,29 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

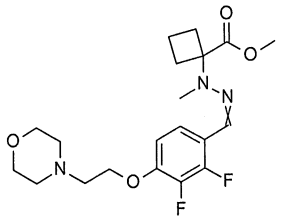
Ví dụ 317

6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat

[Công thức 187]



Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat hydroclorua (Ví dụ tham khảo 85) (300mg, 1,67mmol) trong axit axetic (16,7mmol, 956 µL) và nước (956 µL), và sau đó bổ sung natri nitrit (132mg, 1,91mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Kẽm (1,09g, 16,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 1,5 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, metanol (9,56ml) và 2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzandehyt (324mg, 1,19mmol) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa

bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1M và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (amino-silic oxits, hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (402mg, 82%).

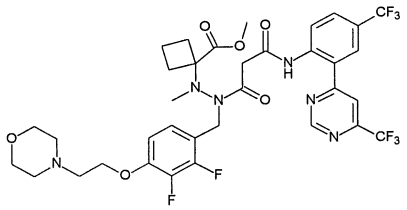
LCMS: m/z 412$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,91 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat

[Công thức 188]



Hòa tan metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (27,5g, 66,9mmol) trong etyl axetat (158ml), và sau đó bổ sung axit clohydric (dung dịch etyl axetat 4M, 158ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 10 phút. Bổ sung 5-etyl-2-metylpyridin boran (19,9ml, 134mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (5 M, 115ml) và dung dịch nước kali phosphat (1M, 50,0ml) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1M và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat làm sản phẩm thô. Hoà tan sản phẩm thô thu được và 3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoat (bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 82) (27,6g, 70,2mmol) trong etyl axetat (279ml) và N,N-dimetylformamit (139ml), và sau đó bổ sung

pyridin (5,40ml, 66,9mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat 1,7M, 79,0ml, 134mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Nước muối được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1M và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,15g, 100%).

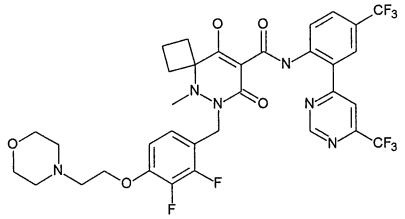
LCMS: m/z 789,1$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,01 phút (điều kiện phân tích SMD-FA05)

Bước thứ ba

6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 189]



Hòa tan metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (1,14g, 1,45mmol) trong metanol (7,27ml) và N,N-dimetylformamit (7,27ml), và sau đó bổ sung kali carbonat (602mg, 4,36mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung axit fomic và nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (metanol/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (840mg, 76%).

LCMS: m/z 757,4$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,27 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Mặc dù tồn tại chất hỗ biến của một số trong số các hợp chất nêu ở đề mục, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không

quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR của chất hỗ biến chính ở dạng clorofom-d như dưới đây.

Ví dụ 317: Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,58 (1H, s), 12,81 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,02 (1H, ddd, J = 8,6, J_{CF} = 7,2, 1,6 Hz), 6,72 (1H, ddd, J = 8,6, J_{CF} = 7,2, 1,6 Hz), 5,06 (1H, brs), 4,20 (1H, brs), 4,20 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,1 Hz), 2,85 (2H, brs), 2,61 (4H, brs), 2,52 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,85-1,83 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,60 (1H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 186,1 (qC), 169,8 (qC), 165,7 (qC), 162,8 (qC), 159,3 (qC), 156,6 (qC, q, J = 36,4 Hz), 150,4 (qC, dd, J = 248,7, 10,5 Hz), 147,8 (qC, d, J = 5,5 Hz), 141,3 (qC, dd, J = 248,1, 14,6 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, J = 3,3 Hz), 127,7 (qC), 127,1 (CH), 127,0 (qC, q, J = 33,4 Hz), 125,1 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J = 271,8 Hz), 120,5 (qC, q, J = 275,4 Hz), 118,2 (qC, d, J = 12,4 Hz), 115,9 (CH, q, J = 2,5 Hz), 109,6 (CH, d, J = 1,9 Hz), 92,3 (qC), 67,9 (CH_2), 66,9 (CH_2x2), 64,2 (qC), 57,5 (CH_2), 54,1 (CH_2x2), 41,6 (CH_2), 35,1 (CH_3), 32,4 (CH_2), 24,5 (CH_2), 13,4 (CH_2).

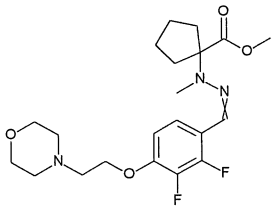
Ví dụ 318

7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

Bước thứ nhất

Metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat

[Công thức 190]



Hòa tan metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat hydroclorua (300mg, 1,55mmol) trong axit axetic (15,5mmol, 887 µL) và nước (887 µL), và sau đó bổ sung natri nitrit (122mg, 1,77mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 1 giờ. Bổ sung kẽm (1,01g, 15,5mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 1,5 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng, bổ sung metanol (8,87ml) và 2,3-diflo-4-(2-morpholinoetoxy)benzandehyt (300mg, 1,11mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1M và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (amino-silic oxit, hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (375mg, 80%).

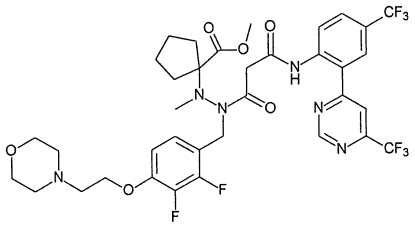
LCMS: m/z 426,2$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,93 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

axit 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylic

[Công thức 191]



Hòa tan metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat (29,8g, 70,3mmol) trong etyl axetat (172ml), và sau đó bổ sung axit clohydric (dung dịch etyl axetat 4M, 172ml) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 10 phút. Bổ sung 5-etyl-2-metylpyridin boran (20,9ml, 141mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút.

Sau khi dung dịch nước natri hydroxit (5 M, 125ml) và dung dịch nước kali phosphat (1M, 50,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali phosphat 1M và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metylamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat làm sản phẩm thô.

Hòa tan sản phẩm thô thu được và 3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilino]propanoat (Bước thứ nhất của ví dụ tham khảo 82) (29,0g, 73,8mmol) trong etyl axetat (293ml) và N,N-dimetylformamit (146ml), và sau đó bổ sung pyridin (5,67ml, 70,3mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch etyl axetat 1,7M, 83,0ml, 141mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung nước muối vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước dikali hydrophosphat 1M và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được rửa bằng metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (39,4g, 70%).

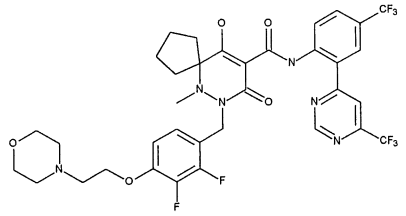
LCMS: m/z 803,1$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,03 phút (điều kiện phân tích SMD-FA05)

Bước thứ ba

7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometylpyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 192]



Hòa tan axit 1-[[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl-[3-oxo-3-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-

yl]anilino]propanoyl]amino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylic (15,0g, 18,7mmol) trong metanol (94,0ml) và N,N-dimetylformamit (94,0ml), và sau đó bổ sung kali carbonat (7,76g, 56,1mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung axit fomic và nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (metanol/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,3g, 92%).

LCMS: m/z 771,3$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,29 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Mặc dù có chất hỗ biến của một số hợp chất nêu ở đề mục, các chất đồng phân có thể quan sát được trong một số trường hợp và không quan sát được trong các trường hợp khác theo loại dung môi sử dụng để đo. Ví dụ, ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR của chất hỗ biến chính ở dạng clorofom-d như dưới đây.

Ví dụ 318: Chất hỗ biến chính

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,55 (1H, s), 12,83 (1H, s), 9,62 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,21 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (4H, t, J = 4,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,60 (4H, m), 2,48 (3H, s), 2,16 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,31 (2H, m).

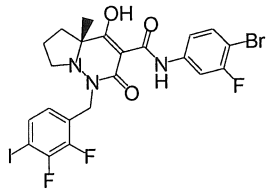
^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 187,7 (qC), 169,9 (qC), 165,7 (qC), 163,2 (qC), 159,3 (CH), 156,6 (qC, q, J_{CF} = 36,3 Hz), 150,4 (qC, dd, J_{CF} = 248,7, 10,5 Hz), 147,9 (qC, d, J_{CF} = 5,8 Hz), 141,3 (qC, dd, J_{CF} = 248,3, 14,7 Hz), 138,8 (qC), 128,3 (CH, q, J_{CF} = 3,3 Hz), 127,8 (qC), 127,1 (CH, q, J_{CF} = 3,9 Hz), 126,9 (qC, q, J_{CF} = 33,4 Hz), 125,5 (CH), 124,7 (CH), 123,6 (qC, q, J_{CF} = 272,1 Hz), 120,5 (qC, q, J_{CF} = 275,4 Hz), 117,8 (qC, d, J_{CF} = 12,9 Hz), 116,0 (CH, q, J_{CF} = 2,5 Hz), 109,7 (CH), 93,1 (qC), 71,4 (qC), 68,1 (CH_2), 66,9 (CH_2x2), 57,5 (CH_2), 54,2 (CH_2x2), 41,7 (CH_2), 37,6 (CH_2,), 36,8 (CH_2), 31,4 (CH_2), 24,8 (CH_2), 23,3 (CH_2).

Ví dụ 319

(4aR)-N-(4-bromo-3-flophenyl)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-

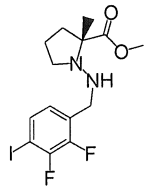
hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 193]



Bước thứ nhất

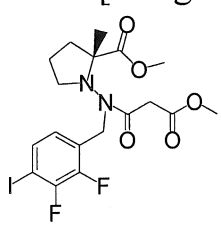
[Công thức 194]



Metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic và 2,3-diflobenzandehyt được sử dụng, và sau đó metyl este của axit (R)-1-((2,3-diflo-4-iodobenzyliden)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic (2,24g, 5,49mmol) thu được bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 1 được hòa tan trong axit axetic (5,0ml) và metanol (5,5ml), và sau đó bổ sung natri xyanobohydrua (1,76g, 28,0mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (R)-1-((2,3-diflo-4-iodobenzyl)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

[Công thức 195]

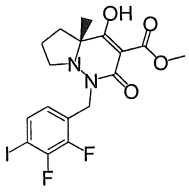


Sản phẩm thô thu được ở bước thứ nhất được hòa tan trong tetrahydrofuran (5,5ml), và sau đó bổ sung trikali phosphat (2,38g, 11,2mmol)

và metyl este của axit clocarbonyl-axetic (1,00ml, 9,06mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-[(3-flo-benzyl)-(2-metoxycarbonyl-axetyl)-amino]-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô.

Bước thứ ba

[Công thức 196]



Hòa tan sản phẩm thô thu được trong N,N-dimetylformamit (1,5ml), và sau đó bổ sung xesi carbonat (672mg, 2,06mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 80°C trong 5,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat làm sản phẩm thô.

Bước thứ tư

Hòa tan sản phẩm thô (328mg, 0,686mmol) thu được ở bước thứ ba và 4-bromo-3-floanilin (145mg, 0,763mmol) trong toluen (3,4ml), và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội, nó được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (402mg, 92%) làm chất rắn màu trắng xám.

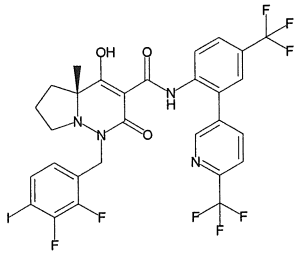
LCMS: m/z 479$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,97 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 320

(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 197]



Hòa tan 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 5) (100mg, 0,192mmol) và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 42) (73,6mg, 0,240mmol) trong toluen (0,96ml), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 40 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội, nó được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg, 83%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

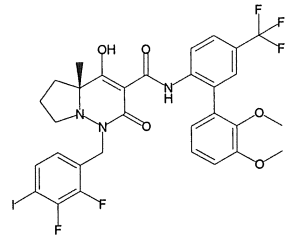
LCMS: m/z 753$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,93 phút (điều kiện phân tích SQD-FA50)

Ví dụ 321

(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 198]



2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 5) và 2',3'-dimetoxy-5-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amin (Ví

dụ tham khảo 16) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ tư của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

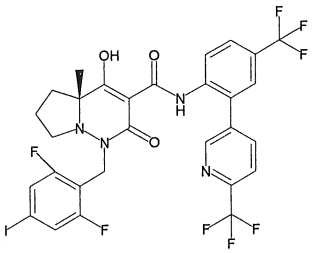
LCMS: m/z 744[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,19 phút (SMD-TFA05)

Ví dụ 322

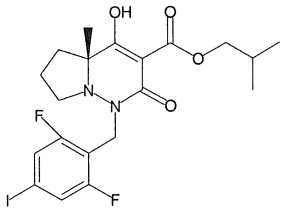
(4aR)-1-[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 199]



Bước thứ nhất

[Công thức 200]



2,6-diflo-4-iodobenzandehyt được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic.

LCMS: m/z 521[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,51 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 42) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ tư của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

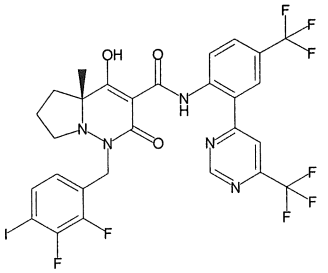
LCMS: m/z 753[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,76 phút (điều kiện phân tích QC-SMD-TFA05)

Ví dụ 323

(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 201]



2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 5) và 4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)anilin (Ví dụ tham khảo 50) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ tư của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

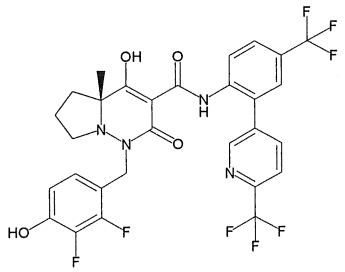
LCMS: m/z 754[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,93 phút (điều kiện phân tích SQD-FA50)

Ví dụ 324

(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 202]



Hòa tan 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-

iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (Ví dụ tham khảo 5) (1,086g, 1,444mmol), đồng iodua (31,2mg, 0,164mmol), và 2-metyl-8-quinolinol (52,7mg, 0,331mmol) trong dimetylsulfoxit (4,1ml) dưới khí quyển nitơ, bổ sung tetrabutylamoni hydroxit (4,24g, 6,54mmol) và nước (1,56ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được để nguội, bổ sung axit clohydric 1N (5,1ml), nước (30ml), và một lượng N-axetyl-L-xystein thích hợp vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (834mg, 90%) làm chất rắn vô định hình màu vàng nhạt.

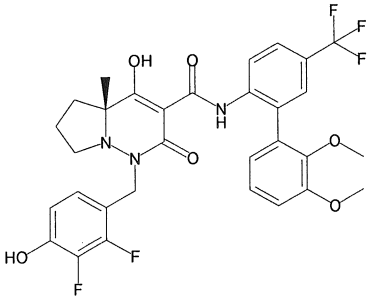
LCMS: m/z 643$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,12 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 325

(4aR)-1-[2,3-(diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 203]



(4aR)-1-[2,3-(diflo-4-iodophenyl)metyl]-N-[2-(2,3-dimetoxyphenyl)-4-(triflometyl)phenyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 321) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 324 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

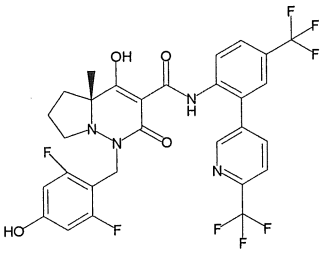
LCMS: m/z 634$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,14 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 326

(4aR)-1-[(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 204]



(4aR)-1-[(2,6-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 322) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 324 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

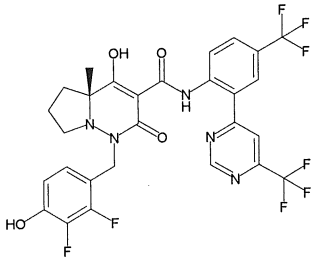
LCMS: m/z 643$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,12 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 327

(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 205]



(4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit (Ví dụ 323) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 324 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

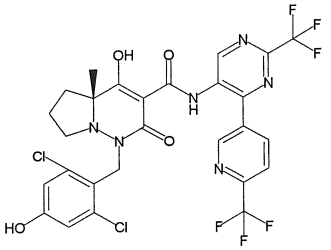
LCMS: m/z 644[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,11 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 328

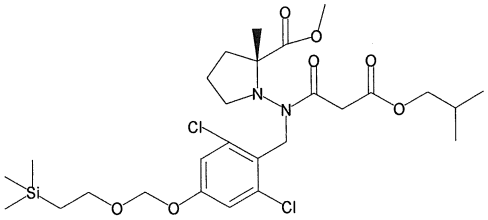
(4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 206]



Bước thứ nhất

[Công thức 207]



Metyl (R)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (20g, 111mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (100ml), và sau đó bổ sung axit p-toluensulfonic·monohydrat (25g, 145mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí, và sau đó chất cặn được tạo huyền phù trong diclometan (250ml), bổ sung natri nitrit (11,4g, 165mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được metyl este của axit (S)-1-nitroso-pyrolidin-2-carboxylic làm sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô thu được (362mg, 2,10mmol) trong axit axetic (10ml) và metanol (1,0ml), và sau đó bổ sung kẽm (725mg, 11,2mmol) ở 9°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 9°C trong 1 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm xelit, chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (1,0ml) và 2,4-diclo-4-hydroxybenzandehyt (200mg, 1,05mmol) vào chất cặn thu được, và

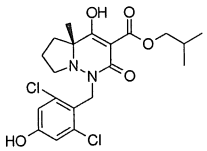
khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được metyl (R)-1-((2,6-diclo-4-hydroxybenzyliden)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat. Hòa tan sản phẩm thu được (5,3g, 16,0mmol) trong axetonitril (50ml), và sau đó bổ sung 2-(clometoxy)etyl trimetylsilan (3,2g, 19,2mmol) và xesi carbonat (6,3g, 19,3mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 25°C trong 24 giờ. Nước (100ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat (100ml) ba times. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và sau đó làm khô trên natri sulfat. Natri sulfat được lọc ra và chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô chứa metyl (R)-1-((2,6-diclo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzyliden)amino)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat làm chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô thu được được sử dụng để thu được metyl (R)-1-N-(2,6-diclo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat bằng cách tiến hành các bước thứ nhất và thứ hai của ví dụ tham khảo 1-1.

LCMS: m/z 461$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 4,73 phút (điều kiện phân tích Ph-SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 208]



Hòa tan metyl (R)-1-(N-(2,6-diclo-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)benzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (7,02g, 11,6mmol) trong diclometan (85ml), bổ sung axit trifloaxetic (35ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được

tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được metyl (R)-1-N-(2,6-diclo-4-hydroxybenzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (5,0g, 91%). Metyl (R)-1-N-(2,6-diclo-4-hydroxybenzyl)-3-isobutoxy-3-oxopropanamit)-2-metylpyrolidin-2-carboxylat (5,0g, 10,5mmol) thu được được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ tham khảo 1-1 được tiến hành để thu được 2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic.

LCMS: m/z 443$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic và 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-amin (Ví dụ tham khảo 70) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

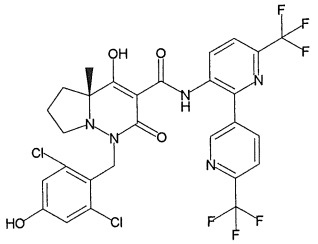
LCMS: m/z 677$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,51 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 329

(4aR)-1-[2,6-(-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[6-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 209]



2-metylpropyl este của axit (4aR)-1-[(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylic (bước thứ hai của ví dụ 328) và 6,6'-bis(triflometyl)-[2,3'-bipyridin]-3-amin (Ví

dụ tham khảo 44) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ 328 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

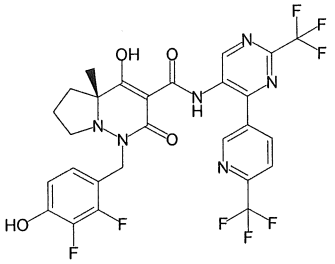
LCMS: m/z 676[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,55 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 330

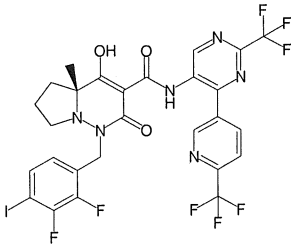
(4aR)-1-[2,3-(diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 210]



Bước thứ nhất

[Công thức 211]



Metyl (4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat (bước thứ ba của ví dụ 319) và 2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-amin (Ví dụ tham khảo 70) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ tư của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp ((4aR)-1-[(2,3-diflo-4-iodophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit.

LCMS: m/z 755[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,05 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA50)

Bước thứ hai

Dẫn xuất iodua thu được ở bước thứ nhất được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 324 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

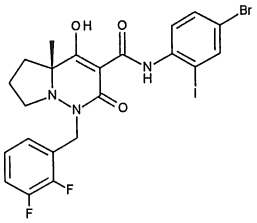
LCMS: m/z 645[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,43 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 331

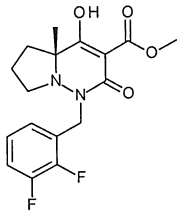
(4aR)-N-(4-bromo-2-iodophenyl)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit

[Công thức 212]



Bước thứ nhất

[Công thức 213]



Metyl este hydroclorua của axit (R)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic và 2,3-diflobenzandehyt được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 319 được tiến hành để tổng hợp metyl (4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat.

Bước thứ hai

Metyl (4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxylat và 4-bromo-2-iodoanilin được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 21 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

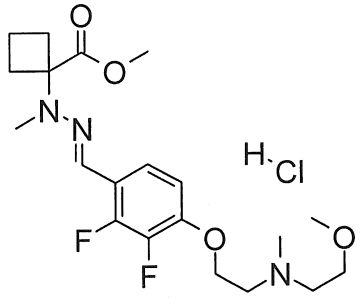
LCMS: m/z 618[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,16 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 104

Metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat hydroclorua

[Công thức 214]



Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (bước thứ ba của ví dụ 13) (300mg, 0,726mmol) trong 2-butanon (1,50ml), và bổ sung pyridin hydroclorua (84,0mg, 0,727mmol) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Heptan (1,50ml) và tinh thể hạt (1,00mg, 0,00222mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Heptan (3,00ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, khuấy hỗn hợp trong 16 giờ, và sau đó tinh thể lắng xuống thu được bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (271mg, 88%).

Điểm nóng chảy: 108°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10,32 (1H, brs), 7,44 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,07 (1H, m), 4,49 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,72 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,55-3,36 (4H, m), 3,44 (3H, s), 2,87 (3H, brs), 2,80 (3H, s), 2,48 (4H, m), 1,93 (2H, m).

Tinh thể hạt được sử dụng ở Ví dụ tham khảo 104 thu được bằng phương pháp dưới đây.

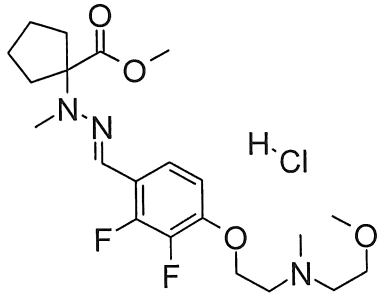
Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat (75,3mg, 0,182mmol) trong dimetylsulfoxit (0,317ml), và bổ sung axit clohydric 2M (93,0 μL, 0,186mmol). Dung dịch được điều chế (15,0 μL) được làm khô lạnh, bổ sung 2-butanon (15,0

µL) và heptan (15,0 µL) vào bột thu được ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này trong 4 ngày để thu được chất lắng xuống.

Ví dụ tham khảo 105

Metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat hydroclorua

[Công thức 215]



Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat (Bước thứ nhất của ví dụ 14) (300mg, 0,702mmol) trong 2-butanon (3,00ml), bổ sung pyridin hydroclorua (81,0mg, 0,701mmol) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung heptan (1,00ml) và tinh thể hạt (1,00mg, 0,00215mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Bổ sung heptan (2,00ml) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy hỗn hợp trong 2 giờ, tinh thể lắng xuống thu được bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (225mg, 69%).

Điểm nóng chảy: 97°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10,34 (1H, brs), 7,44 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,08 (1H, m), 4,50 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,72 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,60 (3H, s), 3,55-3,44 (4H, m), 3,35 (3H, s)2,87 (3H, brs), 2,85 (3H, s), 2,25 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,70 (4H, m).

Tinh thể hạt được sử dụng ở Ví dụ tham khảo 105 thu được bằng phương pháp.

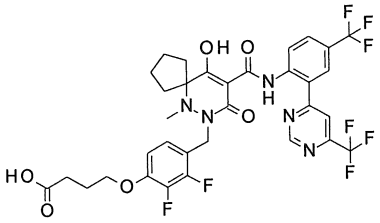
Hòa tan metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-

metylamino]xyclopentan-1-carboxylat (50,0mg, 0,117mmol) trong 2-butanon (0,500ml), bổ sung pyridin hydroclorua (15,0mg, 0,130mmol) ở 25°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ trong 30 phút. Bổ sung heptan (0,500ml) và metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclobutan-1-carboxylat hydroclorua (1,00mg, 0,00222mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Tinh thể lắng xuống thu được bằng cách lọc để thu được chất lắng (36,6 mg).

Ví dụ 332

4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butanoat

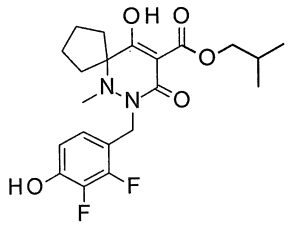
[Công thức 216]



Bước thứ nhất

2-metylpropyl este của axit 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic

[Công thức 217]



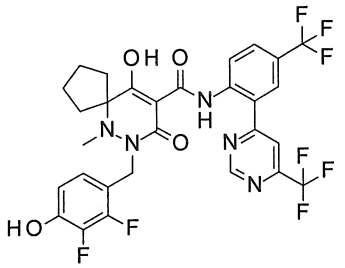
2,3-diflo-4-hydroxybenzandehyt và metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat hydroclorua (Ví dụ tham khảo 87) được sử dụng để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ tham khảo 1-1.

LCMS: m/z 411[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,18 phút (SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 218]



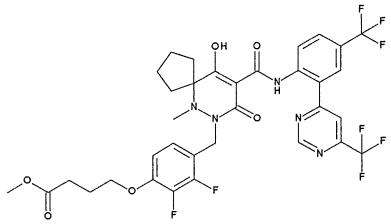
2-metylpropyl este của axit 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic và 4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilin (Ví dụ tham khảo 50) được sử dụng để tổng hợp 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit theo Ví dụ 21.

LCMS: m/z 658[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,57 phút (SMD-TFA05)

Bước thứ ba

[Công thức 219]



Bổ sung xesi carbonat (20,4mg, 0,113mmol) vào dung dịch chứa 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (24,7mg, 0,038mmol) và metyl 4-bromobutyrat (24,48mg, 0,075mmol) trong axetonitril (0,4ml), và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, bổ sung dung dịch axit clohydric 1N nước (0,063ml, 0,375mmol), và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Chất thu được được pha loãng với N,N-dimetyl formamit (0,6ml) và tinh chế bằng HPLC để thu được metyl 4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-

diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butyrat (10,6mg, 37%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

LCMS: m/z 758$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,72 phút (SMD-FA05)

Bước thứ tư

Bổ sung kali trimetylsilanolat (5,38mg, 0,042mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butyrat (10,6mg, 0,014mmol) trong tetrahydrofuran (0,4ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, chất thu được được pha loãng với N,N-dimetyl formamit (0,6ml) và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,2mg, 60%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

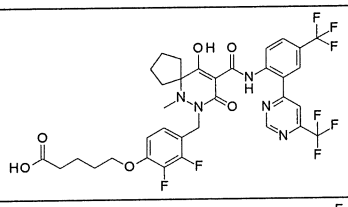
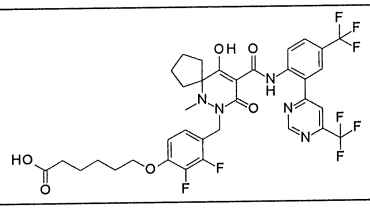
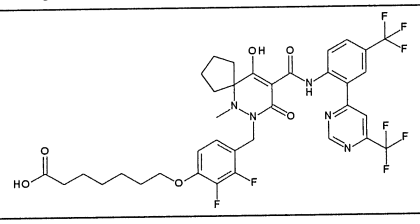
YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

LCMS: m/z 744$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,60 phút (SMD-FA05)

Ở các ví dụ từ 333 đến 335, các alkyl bromua thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 332 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

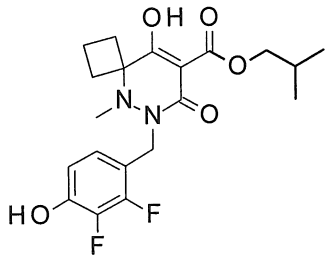
Bảng 31

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
333		SMD-fA05	1,62	758
334		SMD-TFA05	1,64	772
335		SMD-TFA05	1,67	786

Ví dụ tham khảo 106

2-metylpropyl este của axit 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxylic

[Công thức 220]



Metyl 1-(metylamino)xyclobutancarboxylat hydroclorua được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo 85) để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 332.

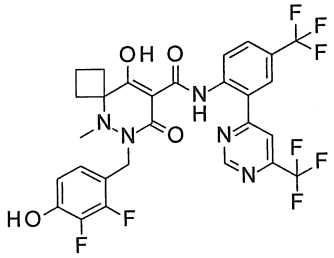
LCMS: m/z 411$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,18 phút (SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 107

6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 221]



Metyl 1-(metylamino)xyclobutan-1-carboxylat hydroclorua được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 332.

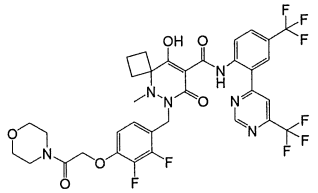
LCMS: m/z 658[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,48 phút (SMD-TFA05)

Ví dụ 336

8-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-2-oxo-etoxy)phenyl]metyl]-5-hydroxy-9-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-8,9-diazaspiro[3.5]non-5-en-6-carboxamit

[Công thức 222]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit và 2-clo-1-morpholin-4-yl-etanone (Kapanda, Coco N. Journal of Medicinal Chemistry, 52 (22), 7310-7314; 2009) bằng phương pháp tương tự với phương pháp của bước thứ ba của ví dụ 322.

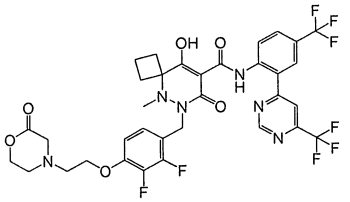
LCMS: m/z 771[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,43 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 337

8-[[2,3-diflo-4-[2-(2-oxomorpholin-4-yl)etoxy]phenyl]metyl]-5-hydroxy-9-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-8,9-diazaspiro[3.5]non-5-en-6-carboxamit

[Công thức 223]



Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit và 4-(2-hydroxyetyl)morpholin-2-on (Khromov-Borisov, N. V. và Remizov, A. L., Zhurnal Obshchei Khimii, 23, 598-605; 1953) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 407.

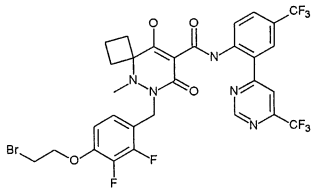
LCMS: m/z 771[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,38 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 108

6-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 224]



Hòa tan 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) (3,00g, 4,66mmol) trong axeton (23,3ml), sau đó bổ sung 1,2-dibromoetan (6,85ml, 79,0mmol) và kali carbonat (1,29g, 9,32mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 60°C trong 15 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, lớp nước được tách bằng thiết bị tách pha, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,19g, 91%).

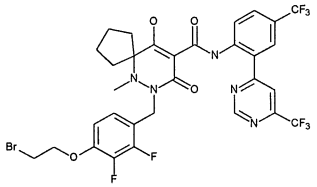
LCMS: m/z 749[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,58 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 109

7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 225]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 7-[(2,3-diflo-4-hydroxybenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (Ví dụ 332) theo cách tương tự với cách của ví dụ tham khảo 106.

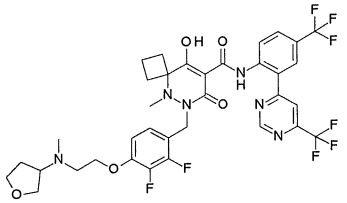
LCMS: m/z 764[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,62 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 338

6-[[2,3-diflo-4-[2-[metyl(oxolan-3-yl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 226]



Hòa tan 6-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (10,0mg, 13,0 μmol) và N-metyltetrahydrofuran-3-amin (2,70mg, 27,0 μmol) trong N,N-dimetyl formamit (100 μL), sau đó bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,6 μL, 27,0 μmol) và tetrabutylamoni iodua (0,5mg, 1,33 μmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong

1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với N,N-dimetyl formamit (0,5ml) và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0mg, 78%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

LCMS: m/z 771$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,31 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Các ví dụ 339 đến 380

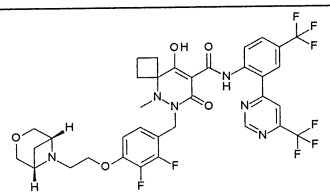
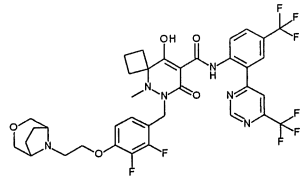
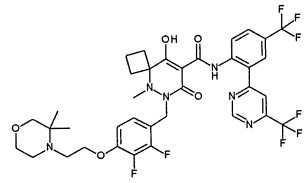
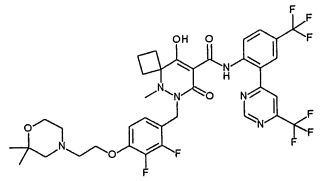
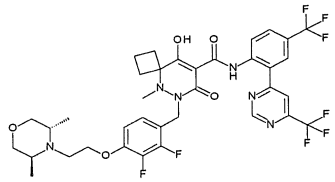
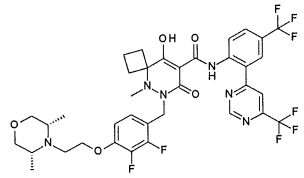
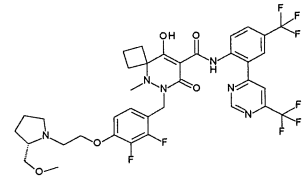
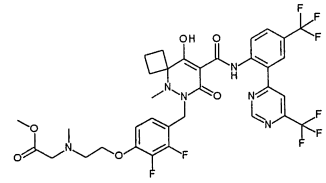
Các amin khác nhau đã biết từ tài liệu hoặc được bán sẵn được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 338 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây. Lưu ý rằng nếu amin là hydroclorua, amin không trực tiếp được sử dụng cho phản ứng và được sử dụng cho phản ứng sau khi cho axit iodhydric (57% trọng lượng, trọng lượng 2 đương lượng) hoạt hóa vào và tạo thành hydroiodua tương ứng.

Điều kiện tinh chế: HPLC

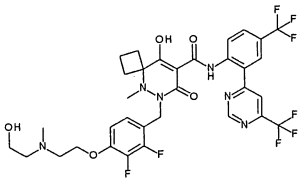
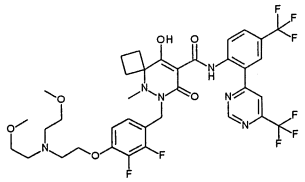
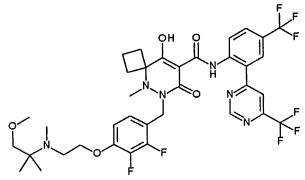
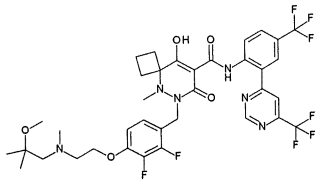
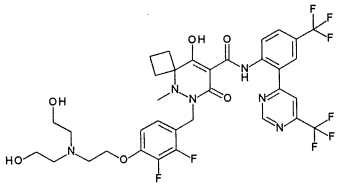
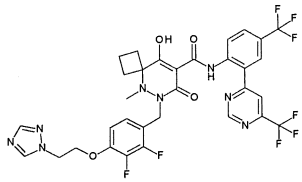
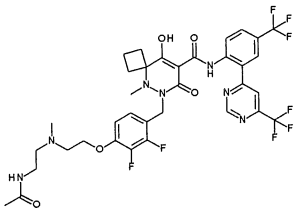
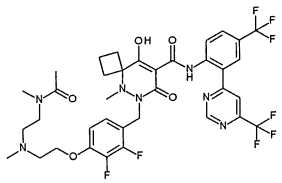
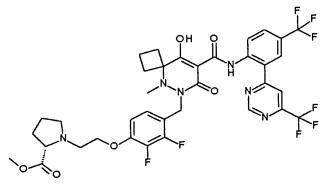
Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm, 100 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm).

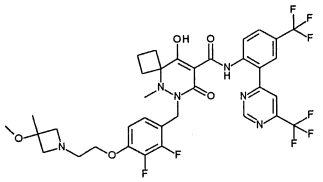
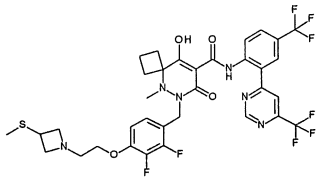
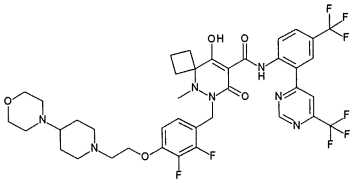
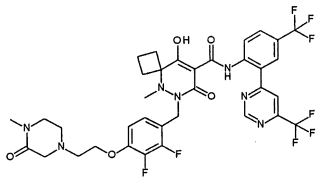
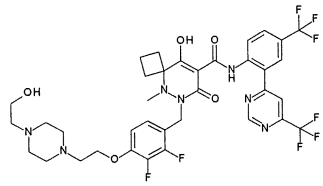
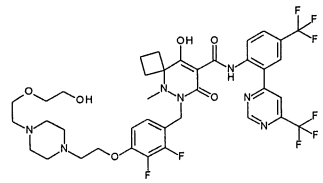
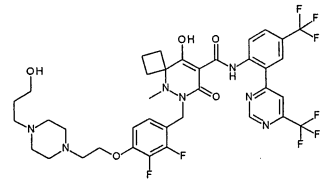
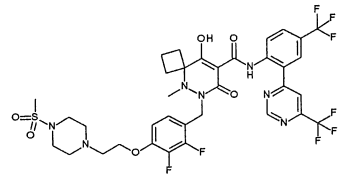
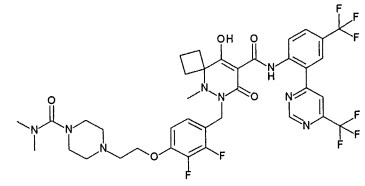
Bảng 32-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z [M+H]+
339		SMD-TFA05	1,34	769
340		SMD-TFA05	1,34	783
341		SMD-TFA05	1,34	785
342		SMD-TFA05	1,35	785
343		SMD-TFA05	1,34	785
344		SMD-TFA05	1,35	785
345		SMD-TFA05	1,37	785
346		SMD-TFA05	1,33	773

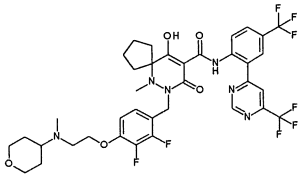
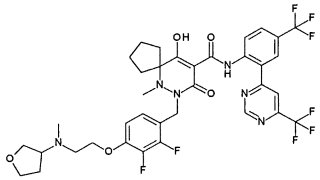
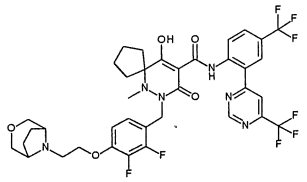
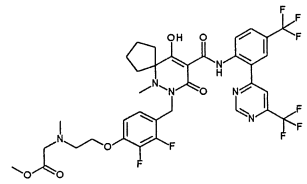
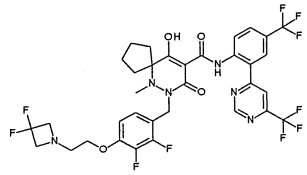
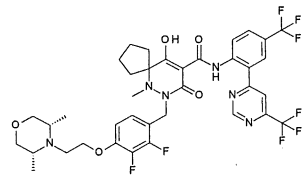
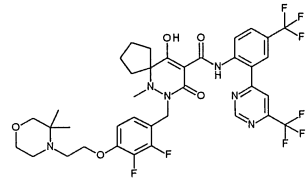
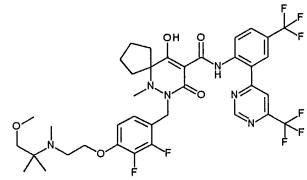
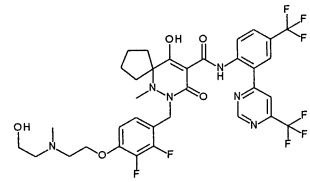
Bảng 32-2

347		SMD-TFA05	1,28	745
348		SMD-TFA05	1,37	803
349		SMD-TFA05	1,38	787
350		SMD-TFA05	1,38	787
351		SMD-TFA05	1,27	775
352		SMD-TFA05	1,51	739
353		SMD-TFA05	1,28	786
354		SMD-TFA05	1,31	800
355		SMD-TFA05	1,35	799

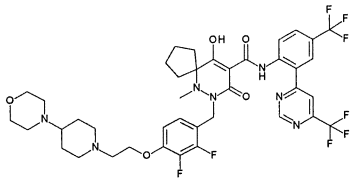
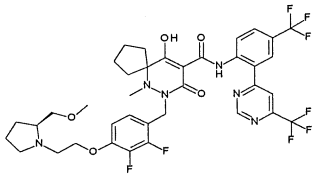
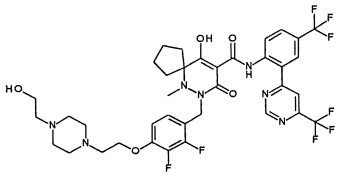
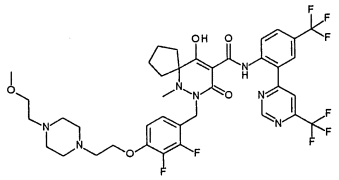
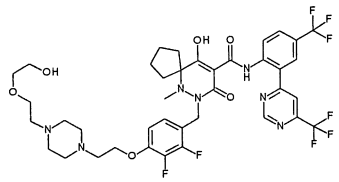
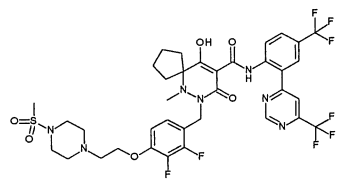
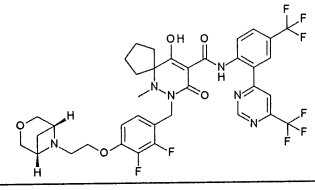
Bảng 32-3

356		SMD-TFA05	1,35	771
357		SMD-TFA05	1,35	773
358		SMD-TFA05	1,16	840
359		SMD-TFA05	1,29	784
360		SMD-TFA05	1,22	800
361		SMD-TFA05	1,23	844
362		SMD-TFA05	1,23	814
363		SMD-TFA05	1,31	834
364		SMD-TFA05	1,30	827

Bảng 32-4

365		SMD-TFA05	1,35	799
366		SMD-TFA05	1,34	785
367		SMD-TFA05	1,36	797
368		SMD-TFA05	1,34	787
369		SMD-TFA05	1,39	777
370		SMD-TFA05	1,37	799
371		SMD-TFA05	1,36	799
372		SMD-TFA05	1,40	801
373		SMD-TFA05	1,31	759

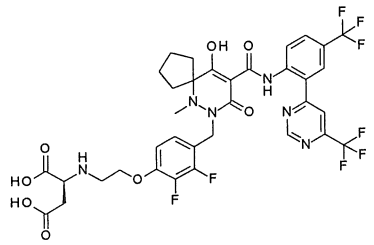
Bảng 32-5

374		SMD-TFA05	1,19	854
375		SMD-TFA05	1,40	799
376		SMD-TFA05	1,25	814
377		SMD-TFA05	1,30	828
378		SMD-TFA05	1,26	858
379		SMD-TFA05	1,34	848
380		SMD-TFA05	1,37	783

Ví dụ 381

(2S)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]butandioat

[Công thức 227]



Hòa tan L-aspartat dimetyl este hydroclorua (142mg, 0,72mmol) trong metanol (1,00ml), bổ sung axit hydroiodic (57% trọng lượng, 95,0 µL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 phút. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, bổ sung metanol và toluen để loại bỏ đẳng phí và thu được L-aspartat dimetyl este hydroiodua làm sản phẩm thô. Hòa tan hydroiodua của amin thu được và 7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (110mg, 0,14mmol) (Ví dụ tham khảo 109) trong N,N-dimetyl formamit (480 µL), và sau đó bổ sung kali phosphat (92,0mg, 0,43mmol) và tetrabutylamoni iodua (5,3mg, 14,0 µmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với tetrahydrofuran (480 µL), bổ sung kali trimetylsilanolat (92,0mg, 0,72mmol), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 30 phút và ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit fomic và nước, và chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (71,5mg, 61%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (100 × 30mmI.D., S - 5 µm, 12nm)

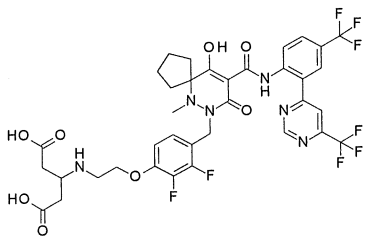
LCMS: m/z 817$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 382

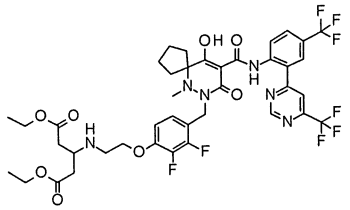
3-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]pentandioat

[Công thức 228]



Bước thứ nhất

[Công thức 229]



7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (Ví dụ tham khảo 109) và dietyl 3-aminopentandioat được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 337 được tiến hành để tổng hợp dietyl 3-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]pentandioat.

Bước thứ hai

Dietyl 3-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]pentandioat (48,0mg, 54,0 μmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (200 μL), bổ sung kali trimetylsilanolat (34,7mg, 0,27mmol), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit fomic và nước và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,4mg, 72%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

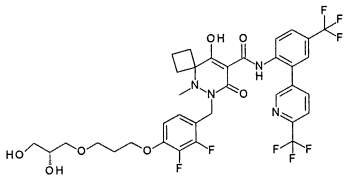
LCMS: m/z 831$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 383

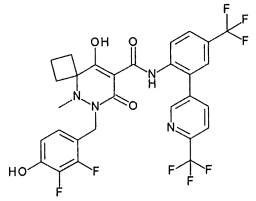
6-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]propoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 230]



Bước thứ nhất

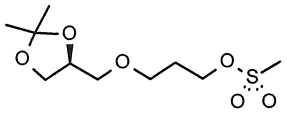
[Công thức 231]



2-metylpropyl este của axit 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxylic (Ví dụ tham khảo 106) và 4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]anilin (Ví dụ tham khảo 13) được sử dụng làm chất phản ứng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ ba của ví dụ 149 được tiến hành để tổng hợp 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit.

Bước thứ hai

[Công thức 232]



Hòa tan (S)-3-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)propan-1-ol (300mg, 1,58mmol) và trietylamin (0,33ml, 2,37mmol) trong tetrahydrofuran (7,88ml), bổ sung metansulfonyl clorua (0,15ml, 1,89mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước dikali hydrophosphat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan) để thu được 3-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]propyl metansulfonat (316mg, 75%).

LCMS: m/z 269[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,77 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

Hòa tan 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (15,0mg, 23,0 μmol) và 3-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]propyl metansulfonat (8,77mg, 33,0 μmol) trong axetonitril (117 μL), xesi carbonat (22,8mg, 233 μmol), và khuấy hỗn hợp ở 75°C trong 1,5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, Bổ sung dung dịch nước axit clohydric (6N, 38,9 μL, 233 μmol) và metanol (38,9 μL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 6N vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi hỗn hợp được được lọc và cô, chất thu được được pha loãng với N,N-dimetyl formamit (0,5ml) và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,9mg, 66%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (100 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

LCMS: m/z 775$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,40 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Các ví dụ từ 384 đến 400

Bromua(2-[2-(3-bromopropoxy)etoxy]oxan, 2-[2-(4-bromobutoxy)etoxy]oxan, 2-[2-(5-bromopentoxy)etoxy]oxan, 2-[3-(3-bromopropoxy)propoxy]oxan, 2-[3-(4-bromobutoxy)propoxy]oxan, 2-[3-(5-bromopentoxy)propoxy]oxan được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp của bước thứ nhất của ví dụ 147 bằng cách sử dụng rượu (2-(oxan-2-yloxy)etanol, 3-(oxan-2-yloxy)propan-1-ol), và dibromua (1,3-dibromopropan, 1,4-dibromobutan, 1,5-dibromopentan) đã biết từ tài liệu hoặc có bán sẵn, và 3-[[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]propyl metansulfonat (Ví dụ 383), (S)-4-((4-bromobutoxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (Ví dụ tham khảo 74), và (S)-4-(((5-bromopentyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (Ví dụ tham

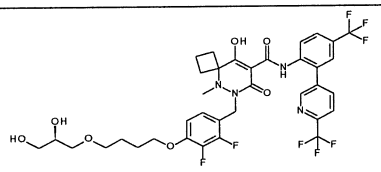
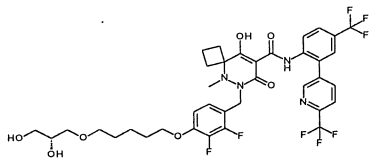
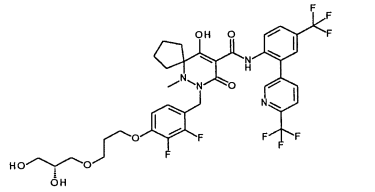
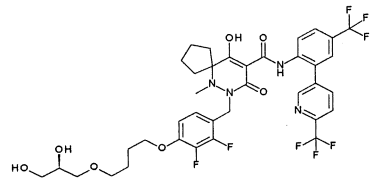
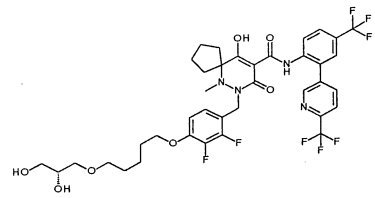
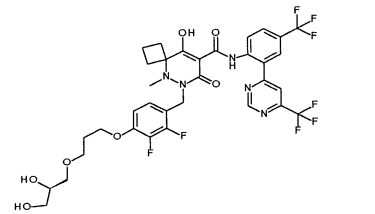
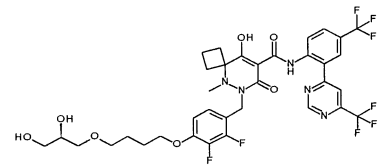
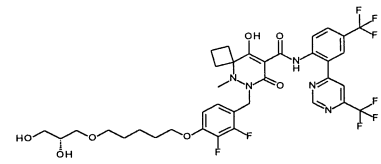
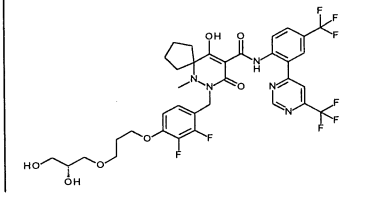
khảo 78), 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với phương pháp của bước thứ nhất của ví dụ 383 bằng cách sử dụng 2-metylpropyl este của axit 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic (Ví dụ 332) và 4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]anilin (Ví dụ tham khảo 13), 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrydin-3-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ 383), 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107), hoặc 7-(2,3-diflo-4-hydroxybenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (Ví dụ 332) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 383 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Điều kiện tinh chế: HPLC

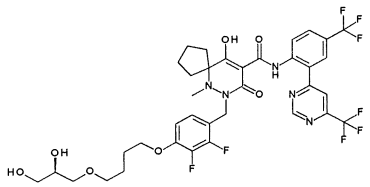
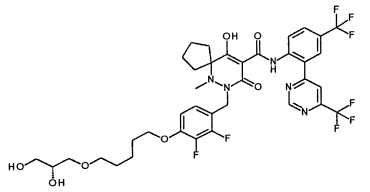
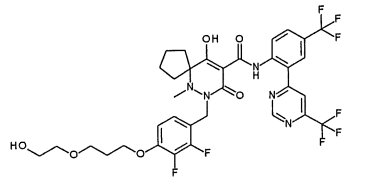
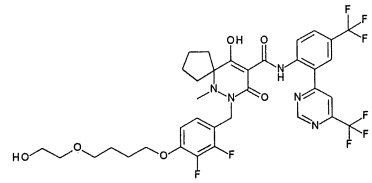
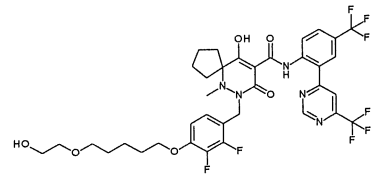
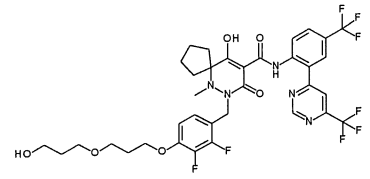
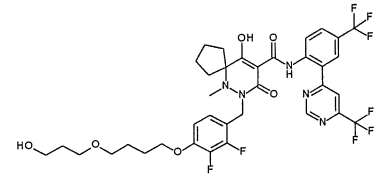
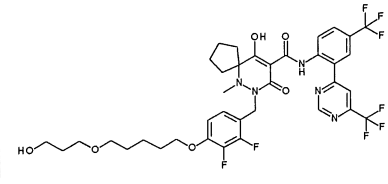
Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm, 100 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

Bảng 33-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z [M+H]+
384		SMD-TFA05	1,51	789
385		SMD-TFA05	1,54	803
386		SMD-TFA05	1,43	789
387		SMD-TFA05	1,54	803
388		SMD-TFA05	1,57	817
389		SMD-TFA05	1,50	776
390		SMD-TFA05	1,52	790
391		SMD-TFA05	1,55	804
392		SMD-TFA05	1,52	790

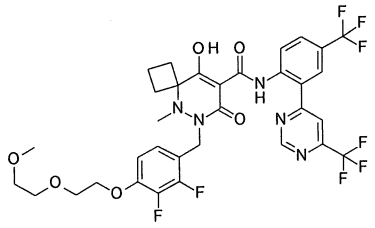
Bảng 33-2

393		SMD-TFA05	1,55	804
394		SMD-TFA05	1,58	818
395		SMD-TFA05	1,63	760
396		SMD-TFA05	1,65	774
397		SMD-TFA05	1,68	788
398		SMD-TFA05	1,66	774
399		SMD-TFA05	1,68	788
400		SMD-TFA05	1,57	802

Ví dụ 401

6-[[2,3-diflo-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 233]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) và 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan theo cách tương tự với cách của bước thứ ba của ví dụ tham khảo 383.

LCMS: m/z 746[M+H]$^+$

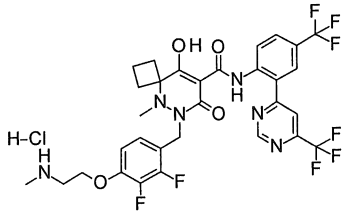
Thời gian lưu HPLC: 1,66 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 402

6-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

Bước thứ nhất

[Công thức 234]



Hòa tan 6-(4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflobenzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (10,0mg, 0,013mmol) (Ví dụ tham khảo 108) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (100 µL), và sau đó dung dịch metylamin-tetrahydrofuran 2,0 M (400 µL, 0,800mmol), N,N-diisopropyl etylamin (4,6 µL, 0,027mmol), sau đó bổ sung tetrabutyl amoni iodua (0,5mg, 0,001mmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, bổ sung dung dịch axit clohydric 0,5M -metanol (80 µL, 0,040mmol), và bổ sung butanol thông thường và toluen để loại bỏ đẳng phí để

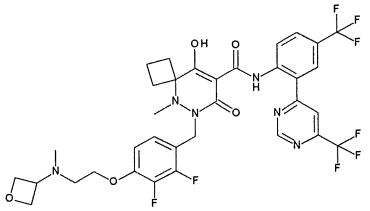
thu được 6-(2,3-diflo-4-(2-(metylamino)etoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit hydroclorua làm sản phẩm thô.

LCMS: m/z 701[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,27 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 235]



Hòa tan sản phẩm thô chứa 6-(2,3-diflo-4-(2-(metylamino)etoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit hydroclorua trong 1,2-dicloetan (0,5ml), sau đó bổ sung oxetan-3-on (6,25 μL, 0,104mmol), triaxetoxy natri bohydrua (16,5mg, 0,078mmol), và axit axetic (10 μL, 0,175mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung thêm oxetan-3-on (6,25 μL, 0,104mmol) và triaxetoxy natri borohydrua (16,5mg, 0,078mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng với N,N-dimetyl formamit, chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8mg, hiệu suất hai bước là 39%).

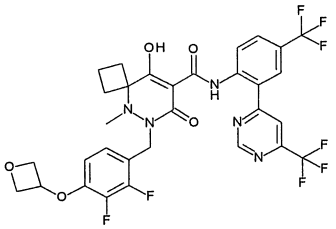
LCMS: m/z 757[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 403

6-(2,3-diflo-4-(oxetan-3-yloxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 236]



Hòa tan 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) trong axetonitril (200 μL), sau đó bổ sung oxetan-3-yl 4-metylbenzensulfonat (14,2mg, 0,062mmol) và xesi carbonat (30,4mg, 0,093mmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với N,N-dimetyl formamit và nước, chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,1mg, 65%).

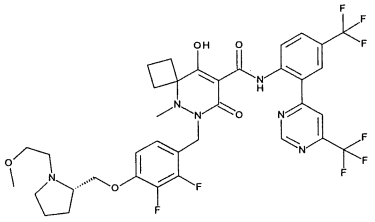
LCMS: m/z 700[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,62 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 404

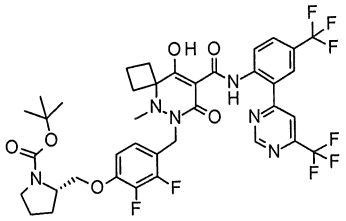
6-[[2,3-diflo-4-[[(2S)-1-(2-metoxyetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 237]



Bước thứ nhất

[Công thức 238]



Hòa tan 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-

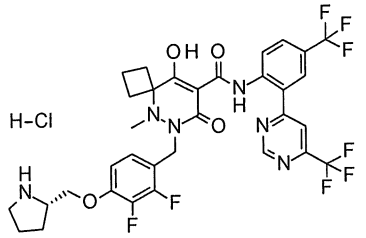
diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) (100mg, 0,16mmol) và (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (62,6mg, 0,31mmol) trong tetrahydrofuran (311 μL), sau đó bổ sung N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit (53,5mg, 0,31mmol), và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được tert-butyl (2S)-2-[[2,3-diflo-4-[[9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-8-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-6-yl]metyl]phenoxy]metyl]pyrolidin-1-carboxylat (115mg, 90%).

LCMS: m/z 827[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,68 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 239]



Bổ sung axit clohydric (dung dịch dioxan, 4N, 1,00ml, 4,00mmol) vào tert-butyl (2S)-2-[[2,3-diflo-4-[[9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-8-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-6-yl]metyl]phenoxy]metyl]pyrolidin-1-carboxylat (104mg, 0,13mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, bổ sung toluen để loại bỏ đẳng phí để thu được (S)-6-(2,3-diflo-4-(pyrolidin-2-ylmetoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit hydroclorua (96mg, 100%).

LCMS: m/z 727[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,27 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ ba

Hòa tan (S)-6-(2,3-diflo-4-(pyrolidin-2-ylmetoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-

metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit hydroclorua (10,0mg, 13,0 μmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (3,64mg, 26,0 μmol) trong N,N-dimetyl formamit (100 μL), sau đó bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (6,9 μL, 39,0 μmol) và tetrabutylamoni iodua (0,5mg, 1,31 μmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với N,N-dimetyl formamit (0,5ml) và tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2mg, 31%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

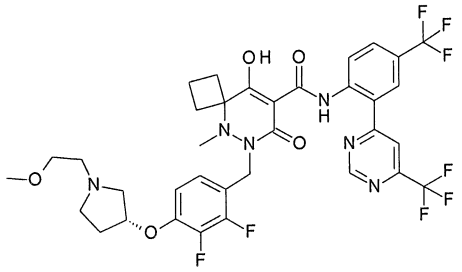
LCMS: m/z 785$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 405

6-[[2,3-diflo-4-[(3R)-1-(2-metoxyetyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 240]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) và (S)-tert-butyl 3-hydroxy pyrolidin-1-carboxylat theo cách tương tự với cách của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 404.

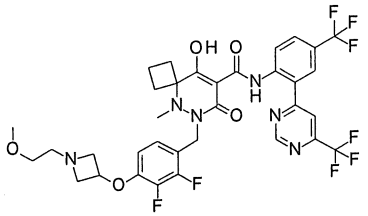
LCMS: m/z 771$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,30 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 406

6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 241]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) và tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat theo cách tương tự với cách của các bước từ thứ nhất đến thứ ba của ví dụ 404.

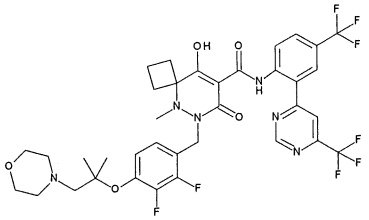
LCMS: m/z 756$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,33 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 407

6-[[2,3-diflo-4-(2-metyl-1-morpholin-4-ylpropan-2-yl)oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 242]



Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran (1M) (0,109ml, 0,109mmol) chứa trimetylphosphin trong 30 giây vào dung dịch chứa 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (10mg, 0,016mmol), 2-metyl-2-morpholinopropan-1-ol (17mg, 0,106mmol), và N,N,N',N'-tetrametylazodicarboxamit (18,7mg, 0,106mmol) trong tetrahydrofuran (0,3ml) ở trạng thái được gia nhiệt ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chất thu được được được thổi bằng nitơ để loại bỏ dung môi. Hòa tan chất cặn imetylformamit và axit fomic, và chất thu được được tinh chế bằng HPLC (nước axit fomic 0,1% /axetonitril axit fomic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,3mg, 34%).

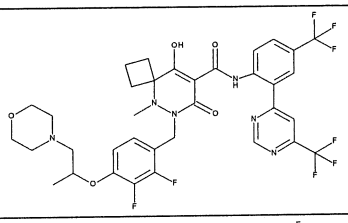
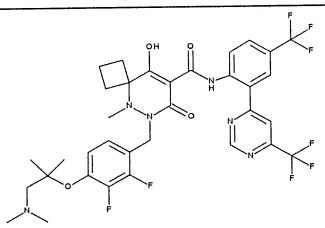
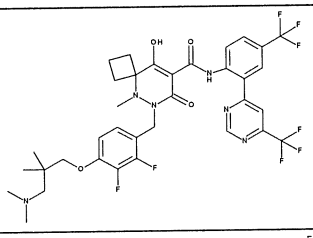
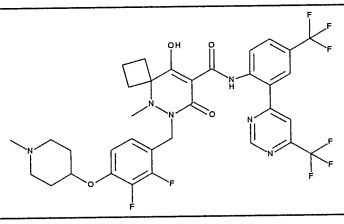
LCMS: m/z 785$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,30 phút (SMD-TFA05)

Các ví dụ từ 408 đến 411

Rượu alkyl thích hợp được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 407 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 34

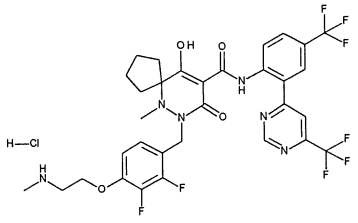
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
408		SMD-TFA05	1,30	771
409		SMD-TFA05	1,31	742
410		SMD-TFA05	1,33	756
411		SMD-TFA05	1,30	741

Ví dụ 412

7-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

Bước thứ nhất

[Công thức 243-1]



7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (20,0mg, 0,026mmol) (Ví dụ tham khảo

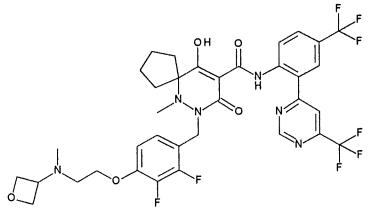
109) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ nhất của ví dụ 402 được tiến hành để thu được sản phẩm thô chứa 7-(2,3-diflo-4-(2-(metylamino)etoxy)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit hydroclorua.

LCMS: m/z 715[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,29 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

[Công thức 243-2]



7-(2,3-diflo-4-(2-(metylamino)etoxy)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit hydroclorua được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ hai của ví dụ 402 được tiến hành để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,3mg, hiệu suất hai-bước là 56%).

LCMS: m/z 771[M+H]$^+$

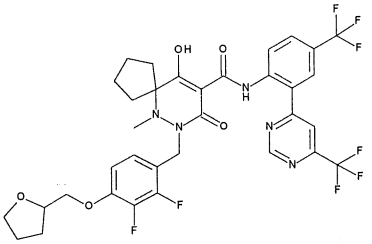
Thời gian lưu HPLC: 1,19 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 12,72 (1H, s), 9,59 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,52 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,41 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,16 (3H, t, J = 5,4 Hz), 3,66 (1H, q, J = 6,5 Hz), 2,67 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,01 (1H, m), 1,59 (3H, m), 1,27 (3H, m), 1,07 (1H, m).

Ví dụ 413

6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 243-3]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) và 2-(clometyl)tetrahydrofuran theo cách tương tự với cách của bước thứ ba của ví dụ 383.

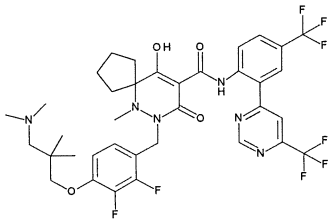
LCMS: m/z 742[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,61 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 414

7-(4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 243-4]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit và 3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropan-1-ol bằng phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 407.

LCMS: m/z 771[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

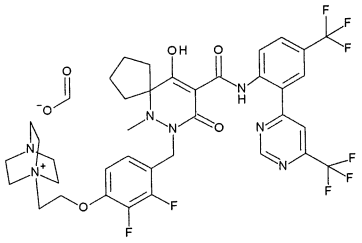
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 16,47 (1H, s), 12,87 (1H, s), 9,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, m),

6,72 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,4,19 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,80 (2H, s), 2,48 (3H, s), 2,43-2,36 (8H, m), 1,85-1,32 (10H, m), 1,02 (6H, s).

Ví dụ 415

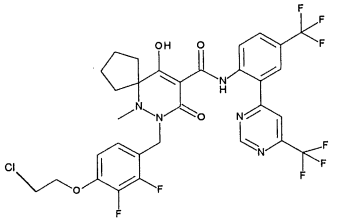
1-(2-(2,3-diflo-4-((10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-((4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)carbamoyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl)metyl)phenoxy)etyl)-1,4-diazabixyclo[2.2.2]oxtan-1-ium format

[Công thức 243-5]



Bước thứ nhất

[Công thức 244]



Dung dịch chứa 2-metylpropyl este của axit 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic, 4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]anilin (100mg, 0,152mmol), 1,2-dicloetan (151mg, 1,52mmol), và kali carbonat (42mg, 0,304mmol) trong N,N-dimetyl formamit (1,01ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ. Hòa tan chất cặn trong N,N-dimetyl formamit và axit fomic, và hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C-18 trên silicagel (nước axit fomic 0,1%/axetonitril axit fomic 0,1%) để thu được 7-(4-(2-cloetoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (91mg, 83%).

LCMS: m/z 720$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,697 phút (SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Khuấy dung dịch chứa 7-(4-(2-cloetoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (93mg, 0,126mmol), 1,4-diazabixyclo[2.2.2]oxtan (142mg, 1,26mmol), và kali carbonat (175mg, 1,26mmol) trong axeton (3,16ml) ở 60°C trong 4 ngày. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chất thu được được thổi bằng khí nitơ để loại bỏ dung môi. Hòa tan chất cặn trong N,N-dimetyl formamit và axit fomic và chất thu được được tinh chế bằng HPLC (nước axit fomic 0,1%/axetonitril axit fomic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (78mg, 73%).

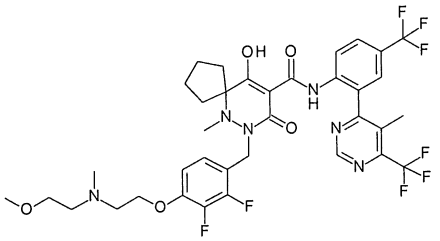
LCMS: m/z 796[M]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,05 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 416

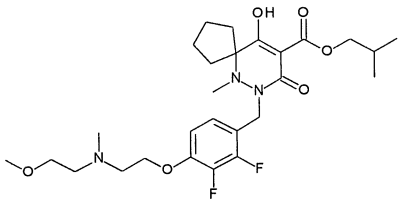
6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit

[Công thức 245]



Bước thứ nhất

[Công thức 246]



2-metylpropyl este của axit 7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic được tổng hợp từ metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-

4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat hydroclorua (Ví dụ tham khảo 105) theo cách tương tự với cách của bước thứ tư của ví dụ 237.

LCMS: m/z 540[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,11 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-metylpropyl este của axit 7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic và 2-(5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)anilin (Ví dụ tham khảo 96) theo cách tương tự với cách của bước thứ năm của ví dụ 237.

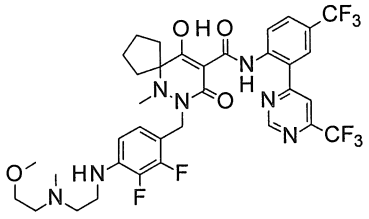
LCMS: m/z 787[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,41 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 417

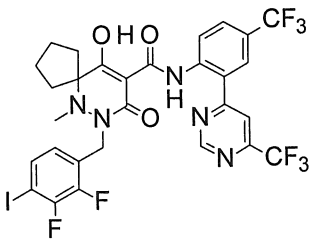
7-(2,3-diflo-4-((2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)etyl)amino)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 247]



Bước thứ nhất

[Công thức 248]



2,3-diflo-4-iodobenzandehyt và metyl 1-(metylamino)xyclopentan carboxylat hydroclorua được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác

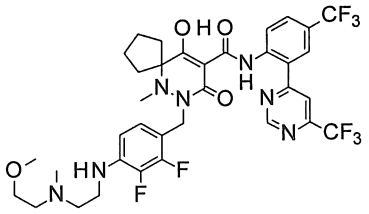
các bước từ thứ ba đến thứ năm của ví dụ 13 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục (2,69g, hiệu suất ba-bước là 69%).

LCMS: m/z 768[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,99 phút (điều kiện phân tích SQD-FA50)

Bước thứ hai

[Công thức 249]



Dimetyl sulfoxit (1,07ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm 7-(2,3-diflo-4-iodobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (205mg, 0,267mmol), đồng (I) iodua (10,2mg, 0,053mmol), 2-((2,6-dimetylphenyl)amino)-2-oxoaxetat (20,6mg, 0,107mmol), kali phosphat (284mg, 1,336mmol), và N1-(2-metoxyetyl)-N1-metyletan-1,2-diamin (70,6mg, 0,534mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Bổ sung nước amoniac được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (210mg, 95%).

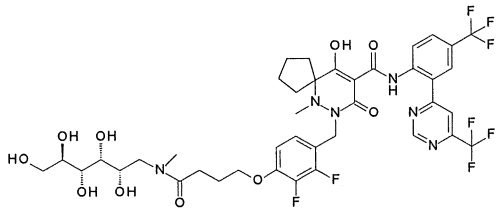
LCMS: m/z 772[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,83 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 418

7-[[2,3-diflo-4-[4-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-4-oxobutoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 250]



Hòa tan 4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butanoat (40mg, 0,054mmol) (Ví dụ 332) trong N,N-dimetyl formamit (1ml), sau đó bổ sung (2R,3R,4R,5S)-6-(metylamino)hexan-1,2,3,4,5-pentol (31,5mg, 0,161mmol), HATU (40,9mg, 0,108mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (20,86mg, 0,161mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng (0,2ml), và chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32mg, 65%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

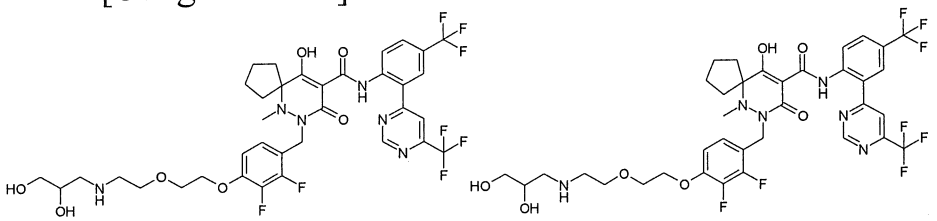
LCMS: m/z 921$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,01 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 419

7-[[4-[2-[2-(2,3-dihydroxypropylamino)etoxy]etoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

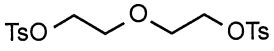
[Công thức 251]



Bước thứ nhất

2-[2-(4-metylphenyl)sulfonyloxyetoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat

[Công thức 252]



Hòa tan 2,2'-oxydietanol (200mg, 1,9mmol) và trietylamin (572mg, 5,65mmol) trong diclometan (10ml), sau đó bổ sung tosyl clorua (898mg, 4,7 mol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được tinh chế bằng phép sắc ký trên silicagel (hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (620mg, 79%) làm tinh thể dạng đĩa màu trắng.

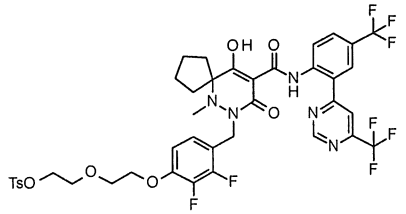
LCMS: m/z 415$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,88 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat

[Công thức 253]



Hòa tan 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (100mg, 0,152mmol) trong axetonitril (5ml), sau đó bổ sung oxybis(etan-2,1-diyl)bis(4-metylbenzensulfonat) thu được ở bước thứ nhất (252mg, 0,61mmol) và xesi carbonat (49,6mg, 0,152mmol), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (115mg, 84%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

LCMS: m/z 900$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ ba

Hòa tan 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat thu được ở bước thứ hai (30mg, 0,033mmol) và 3-aminopropan-1,2-diol (9,11mg, 0,1mmol) trong axetonitril (1ml), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18mg,

66%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

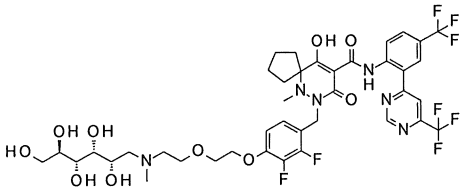
LCMS: m/z 819[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,82 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 420

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 254]



(2R,3R,4R,5S)-6-(metylamino)hexan-1,2,3,4,5-pentol được sử dụng làm nguyên liệu thô, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 419 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

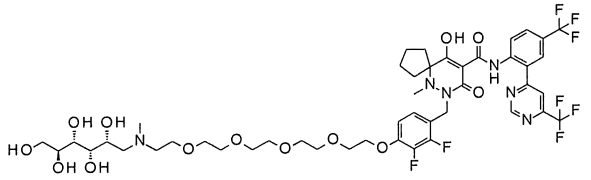
LCMS: m/z 923[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,79 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 421

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-[2-[2-[metyl-[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 255]



2-[2-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy]etoxy]etanol được sử dụng làm nguyên liệu thô, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 419 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

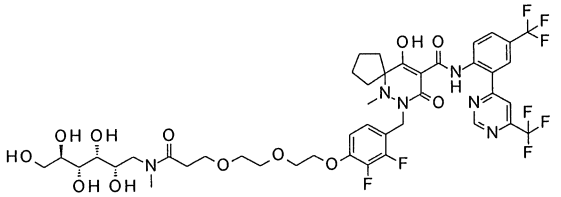
LCMS: m/z 1055[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 422

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[3-metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-3-oxopropoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

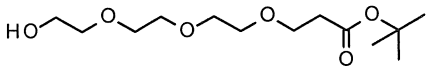
[Công thức 256]



Bước thứ nhất

tert-butyl 3-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy]propanoat

[Công thức257]

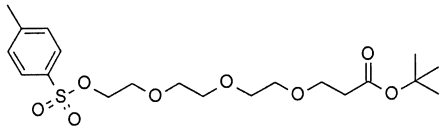


Hòa tan 2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etanol (2g, 13,3mmol) trong THF (5ml), và bổ sung NaH (8mg, 0,2 mol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, bổ sung từ từ tert-butyl prop-2-enoat (0,5g, 3,9mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat) để thu được target hợp chất nêu ở đề mục (488mg, 45%) làm dầu trong không màu. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,68-3,65 (4H, m), 3,62-3,55 (10H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,44 (9H, s).

Bước thứ hai

tert-butyl 3-[2-[2-[2-(4-metylphenyl)sulfonyloxyetoxy]etoxy]etoxy]propanoat

[Công thức 258]



Hòa tan tert-butyl 3-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy]propanoat

(488mg, 1,75mmol) và trietylamin (532mg, 5,26mmol) trong diclometan (15ml), và bổ sung tosyl clorua (435mg, 2,28mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan:etyl axetat =1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (550mg, 73%) làm dầu trong không màu.

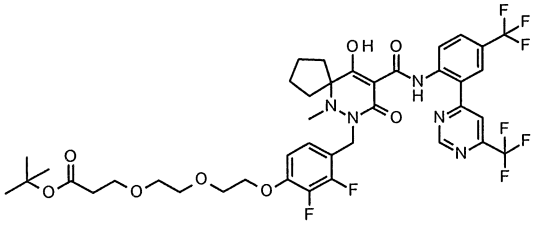
LCMS: m/z 450$[M+H_2O]^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,90 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ ba

tert-butyl 3-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etoxy]propanoat

[Công thức 259]



Sau khi hòa tan tert-butyl 3-[2-[2-[2-(4-metylphenyl)sulfonyloxyetoxy]etoxy]etoxy]propanoat (70mg, 0,18mmol) và 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (79mg, 0,12mmol) trong axetonitril (2ml), bổ sung xesi carbonat (117mg, 1,36 mol), và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ. Sau khi bổ sung nước (0,1ml) vào hỗn hợp phản ứng, chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18mg, 66%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

LCMS: m/z 874$[M+H]^+$

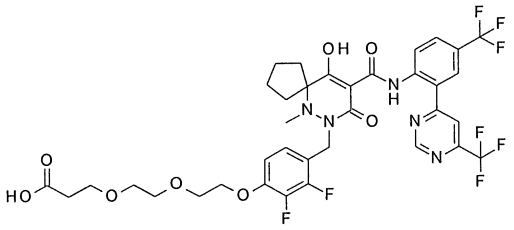
Thời gian lưu HPLC: 1,29 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ tư

3-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-

yl]metyl]phenoxy]etoxy]etoxy]propanoat

[Công thức 260]



Hòa tan tert-butyl 3-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etoxy]propanoat (100mg, 0,114mmol) trong diclometan (2ml), và bổ sung TFA (0,54ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, chất thu được được cô chưng cất TFA. Chất cặn thu được được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

LCMS: m/z 818$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,15 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ năm

Hòa tan 3-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etoxy]propanoat (40mg, 0,05mmol), 3-aminopropan-1,2-diol (9mg, 0,1 mol), và HATU (37,2mg, 0,1 mol) trong DMF (1ml), sau đó bổ sung diisopropyletylamin (12,6mg, 0,1mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung nước (0,1ml) vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18mg, 41%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

LCMS: m/z 995$[M+H]^+$

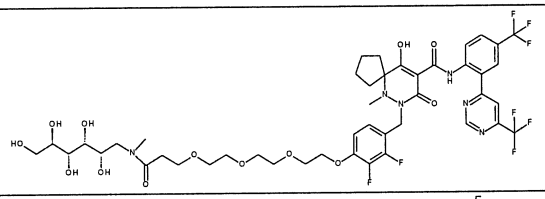
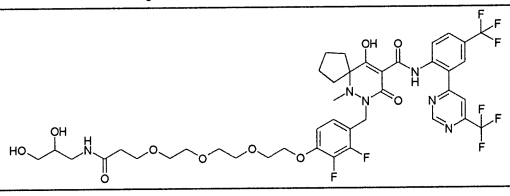
Thời gian lưu HPLC: 1,01 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Các ví dụ từ 423 và 424

Các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp bằng cách tiến hành các bước tương tự với các bước của ví dụ 422 bằng cách sử dụng 2-[2-

(2-hydroxyetoxy)etoxy]etanol làm nguyên liệu ban đầu.

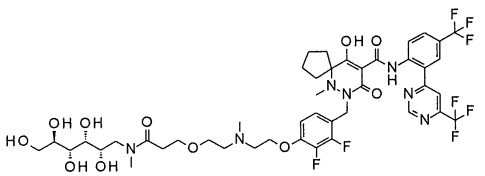
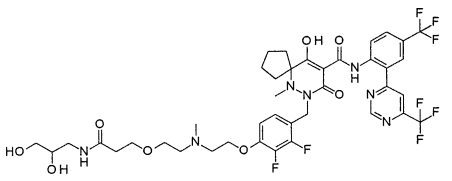
Bảng 35

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
423		SQD-FA05	1,02	1039
424		SQD-FA05	1,06	935

Các ví dụ từ 425 và 426

Các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây được tổng hợp bằng cách tiến hành các bước tương tự với các bước của ví dụ 422 bằng cách sử dụng 2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etanol làm nguyên liệu ban đầu.

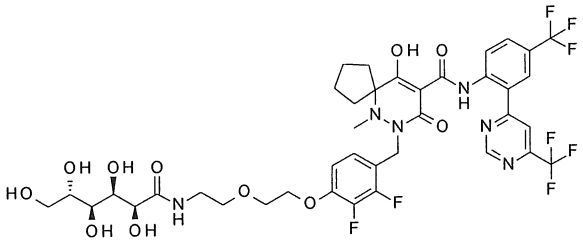
Bảng 36

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
425		SQD-FA05	0,77	1008
426		SQD-FA05	0,78	904

Ví dụ 427

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[[(2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoyl]amino]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

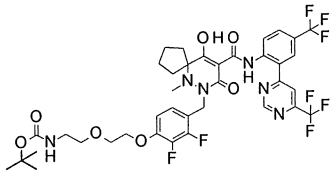
[Công thức 261]



Bước thứ nhất

tert-butyl N-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl]carbamat

[Công thức 262]



Sau khi hòa tan tert-butyl N-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]carbamat (28mg, 0,137mmol), 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (30mg, 0,046mmol), và TMAD (15,7mg, 0,091mmol) trong THF (1ml), bổ sung tributylphosphin (18,5mg, 0,091mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, chất thu được được cô, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28mg, 74%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

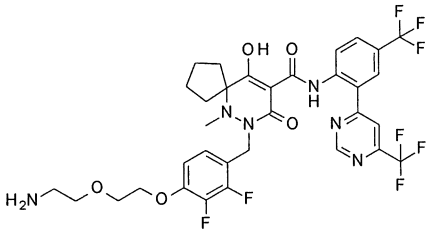
LCMS: m/z 845$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,25 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

7-[[4-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 263]



Hòa tan tert-butyl N-[2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl]carbamat (30mg, 0,036mmol) trong etyl axetat (0,3ml), sau đó bổ sung 4N-HCl etyl axetat (1ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và chất cặn thu được được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không phải tinh chế.

LCMS: m/z 745[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,81 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ ba

Hòa tan 7-[[4-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (42mg, 0,054mmol) và (3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymetyl)oxan-2-on (19,2mg, 0,108mmol) trong metanol (1ml), và chất thu được được khuấy trong ống kín khí ở 70°C trong 20 giờ. Nước (0,1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30mg, 61%) làm chất rắn vô định hình màu trắng.

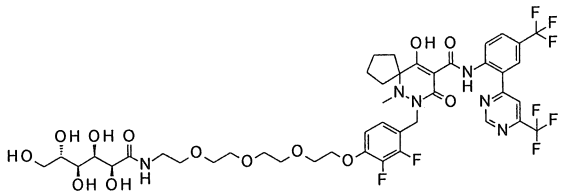
LCMS: m/z 923[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,00 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 428

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-[2-[[(2S,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanoyl]amino]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 264]



Hợp chất nêu ở đề mục được được tổng hợp bằng cách tiến hành các bước tương tự với các bước của ví dụ 427 bằng cách sử dụng tert-butyl N-[2-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy]etyl]carbamat làm nguyên liệu ban đầu.

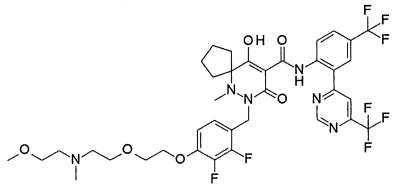
LCMS: m/z 1011[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,01 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Ví dụ 429

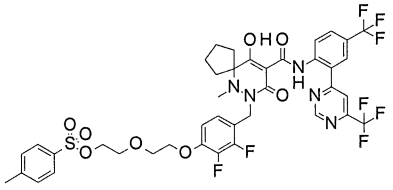
7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 265]



Bước thứ nhất

[Công thức 266]



Bổ sung 2-[2-(4-metylphenyl)sulfonyloxyetoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat (79mg, 0,192mmol) và xesi carbonat (15,6mg, 0,048mmol) vào dung dịch chứa 7-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (bước thứ hai của ví dụ 332) (31,5mg, 0,048mmol) trong axetonitril (1ml), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit fomic và hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được 2-[2-

[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat (35,9mg, 83%).

LCMS: m/z 900$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,73 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Bổ sung 2-metoxy-N-metyl etanamin (0,043ml, 0,399mmol) vào dung dịch chứa 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etoxy]etyl 4-metylbenzensulfonat (35,9mg, 0,04mmol) trong axetonitril (0,6ml), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,3mg, 68%).

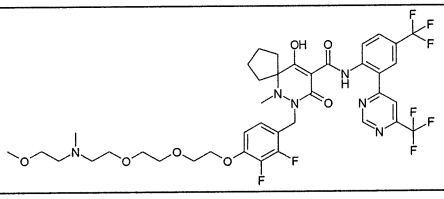
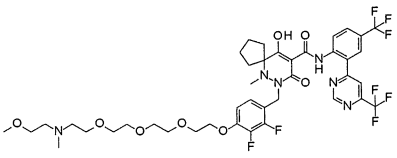
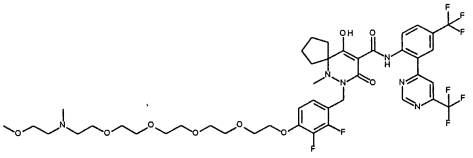
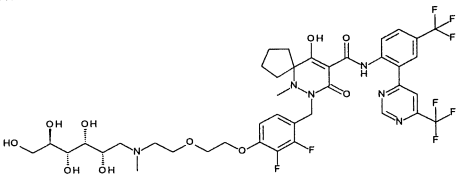
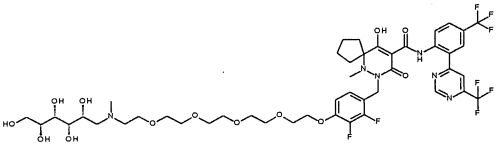
LCMS: m/z 817$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,43 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Các ví dụ từ 430 đến 434

Các chất alkyl hóa thích hợp và các amin có bán sẵn được sử dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 429.

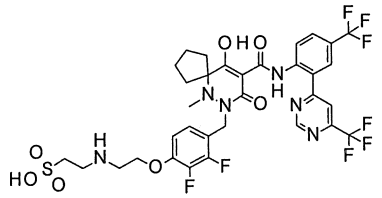
Bảng 37

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
430		SMD-TFA05	1,45	861
431		SMD-TFA05	1,46	905
432		SMD-TFA05	1,46	949
433		SQD-FA05	0,79	923
434		SQD-FA05	0,81	1055

Ví dụ 435

Axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic

[Công thức 267]



Hòa tan 7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (20mg, 26,0 μmol) (Ví dụ tham khảo 109)

trong N,N-dimetyl formamit (200 μL), sau đó bổ sung kali phosphat (27,8mg, 0,13mmol) và tetrabutylamoni iodua (1,0mg, 2,6 μmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit fomic và nước và được lọc, chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0mg, 38%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

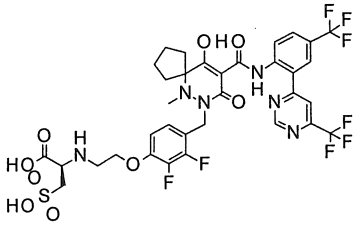
LCMS: m/z 809,1$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,32 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 436

Axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic

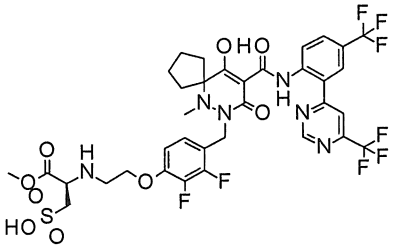
[Công thức 268]



Bước thứ nhất

Axit (2R)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]-3-metoxy-3-oxopropan-1-sulfonic

[Công thức 269]



Axit (2R)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-

(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]-3-metoxy-3-oxopropan-1-sulfonic được tổng hợp từ 7-[[4-(2-bromoetoxy)-2,3-diflophenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (Ví dụ tham khảo 109) và hydroclorua của axit (R)-2-amino-3-metoxy-3-oxopropan-1-sulfonic theo cách thức tương tự với cách thức của ví dụ 381.

LCMS: m/z 867,0$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,37 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit (2R)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]-3-metoxy-3-oxopropan-1-sulfonic theo cách thức tương tự với cách thức của ví dụ tham khảo 381.

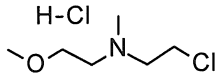
LCMS: m/z 853,0$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,31 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 110

2-clo-N-(2-metoxyetyl)-N-metyletanamin hydroclorua

[Công thức 270]



Bước thứ nhất

Hòa tan 2-metoxy-N-metyletanamin (17,0g, 191mmol) trong toluen (381ml), sau đó bổ sung 2-bromoetanol (13,6ml, 191mmol) và trietylamin (26,6ml, 191mmol), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô trên magiê sulfat, và chất thu được được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)etanol (16,5g) làm sản phẩm thô.

Bước thứ hai

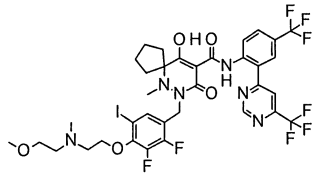
Hòa tan 2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)etanol (16,4g, 124mmol) trong etyl axetat (124ml), sau đó bổ sung thionyl clorua (13,4ml, 186mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,5g, 88%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10,36 (1H, brs), 4,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,70 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,51-3,43 (4H, m), 3,30 (3H, s), 2,81 (3H, s).

Ví dụ 437

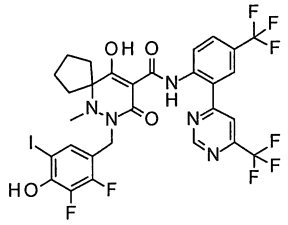
7-[[2,3-diflo-5-iodo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 271]



Bước thứ nhất

[Công thức 272]



Hòa tan 6-[(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit (Ví dụ tham khảo 107) (500mg, 0,76mmol) trong N,N-dimetyl formamit (2,54ml), sau đó bổ sung N-iodosucxinimit (222mg, 0,99mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được 7-[(2,3-diflo-4-hydroxy-5-iodophenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-

diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (569mg, 96%).

LCMS: m/z 784,1[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,67 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Hòa tan 7-[(2,3-diflo-4-hydroxy-5-iodophenyl)metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (341mg, 0,43mmol), 2-clo-N-(2-metoxyetyl)-N-metyletanamin hydroclorua (82,0mg, 0,43mmol), xesi carbonat (425mg, 1,31mmol), tetrabutylamoni iodua (16,1mg, 44,0 μmol), và metanol (17,7 μL) trong axetonitril (4,35ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 65°C trong 1,5 giờ. Dung dịch nước axit fomic được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (341mg, 87%).

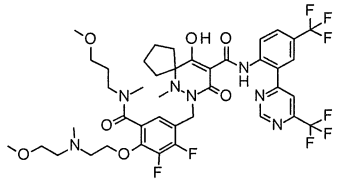
LCMS: m/z 899,2[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,46 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 438

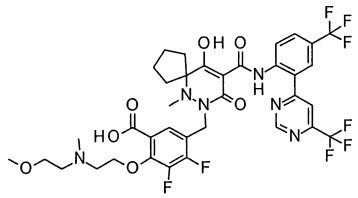
7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]-5-[3-metoxypropyl(metyl)carbamoyl]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 273]



Bước thứ nhất

[Công thức 274]



Hòa tan 7-[[2,3-diflo-5-iodo-4-[2-[2-

metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (140mg, 156 μmol), phức tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi clorofom (16,1mg, 16,0 μmol), xantphos (9,0mg, 16,0 μmol), liti clorua (39,6mg, 0,94mmol), liti format (40,5mg, 0,78mmol), và kali trimetylsilanolat (60,0mg, 0,47mmol) trong N,N-dimetyl formamit (1,04ml), sau đó bổ sung axetic anhydrua (58,5 μL, 0,62mmol), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 85°C trong 30 phút. Bổ sung N,N-dimetyl formamit và metanol vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được 3,4-diflo-5-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]-2-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzoat (98,4mg, 77%).

LCMS: m/z 817,3$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,41 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Bước thứ hai

Hòa tan 3,4-diflo-5-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]-2-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzoat (15,0mg, 18,0 μmol), 3-metoxy-N-metylpropan-1-amin (3,79mg, 37,0 μmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (10,5mg, 28,0 μmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (9,6 μL, 55,0 μmol) trong N,N-dimetyl formamit (100 μL), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 40°C trong 2 giờ. Dung dịch nước axit fomic được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0mg, 38%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mmI.D., S - 5 μm, 12nm)

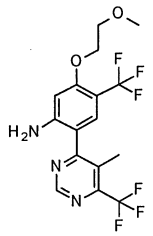
LCMS: m/z 902,1$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,17 phút (điều kiện phân tích SMD-FA05)

Ví dụ tham khảo 111

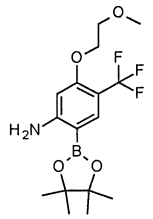
5-(2-metoxyetoxy)-2-[5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-4-(triflometyl)anilin

[Công thức 275]



Bước thứ nhất

[Công thức 276]



Hòa tan 2-iodo-5-(2-metoxyetoxy)-4-(triflometyl)anilin (1,30g, 3,60mmol) (Ví dụ tham khảo 13), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,74g, 10,8mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (172mg, 0,36mmol), kali axetat (1,06g, 10,8mmol), và paladi axetat (40,0mg, 0,18mmol) trong dioxan (12,0ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 110°C trong 4 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được được lọc, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 (axetonitril/nước) để thu được 5-(2-metoxyetoxy)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triflometyl)anilin (183mg, 14%).

LCMS: m/z 362,3[M+H]$^+$

Thời gian lưu HPLC: 0,99 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

Bước thứ hai

Hòa tan 5-(2-metoxyetoxy)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triflometyl)anilin (183mg, 0,51mmol), 4-clo-5-metyl-6-

(triflometyl)pyrimidin (Ví dụ tham khảo 91) (199mg, 1,01mmol), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclometan (41,7mg, 51,0 μmol), và kali carbonat (210mg, 1,52 mol) trong dioxan (2,94ml) và nước (0,44ml), và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 90°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, lớp nước được tách bằng thiết bị tách pha, chất thu được được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180mg, 90%).

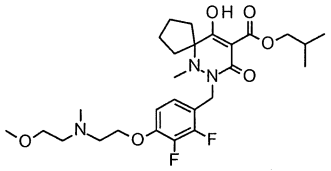
LCMS: m/z 396,1$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,24 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ tham khảo 112

2-metylpropyl este của axit 7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic

[Công thức 277]



Metyl 1-[[(E)-[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metylidenamino]-metylamino]xyclopentan-1-carboxylat hydroclorua (Ví dụ tham khảo 105) được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ tư của ví dụ 237 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

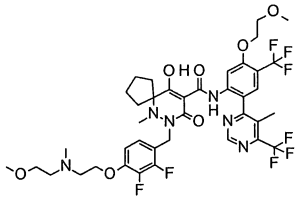
LCMS: m/z 540,2$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,11 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 439

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-N-[5-(2-metoxyetoxy)-2-[5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-4-(triflometyl)phenyl]-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 278]



2-metylpropyl este của axit 7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxylic và 5-(2-metoxyetoxy)-2-[5-metyl-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-4-(triflometyl)anilin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của bước thứ năm của ví dụ 237 được tiến hành để tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục.

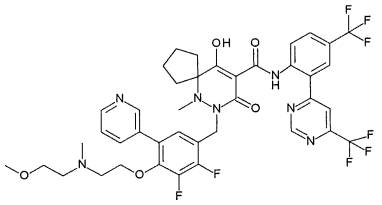
LCMS: m/z 861,4$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,40 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 440

9-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]-5-(3-pyridinyl)phenyl]metyl]-6-hydroxy-10-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-9,10-diazaspiro[4.5]dec-6-en-7-carboxamit

[Công thức 279]



Hòa tan 7-[[2,3-diflo-5-iodo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit (10mg, 11,0 μmol) (Ví dụ 437) trong 1,2-dimetoxyetan (80 μL), etanol (80 μL), và nước (80 μL), sau đó bổ sung 3-pyridinyl borat (2,1mg, 17,0 μmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (3,9mg, 3,3 μmol), và natri carbonat (3,9mg, 33 μmol), và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit fomic và nước và được lọc, chất thu được được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,3mg, 24%).

Điều kiện tinh chế: HPLC

Pha động: MeCN/nước (axit fomic 0,1%)

Cột: YMC-Actus Triart C18 (50 × 30mml.D., S - 5 μm, 12nm)

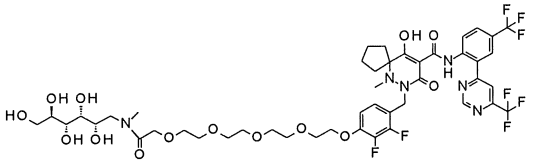
LCMS: m/z 850$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,26 phút (điều kiện phân tích SMD-TFA05)

Ví dụ 441

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-[2-[2-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-2-oxoetoxy]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit

[Công thức 280]



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp bằng cách tiến hành các bước và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 422 bằng cách sử dụng 2-[2-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etoxy]etoxy]etanol và tert-butyl 2-bromoaxetat làm nguyên liệu ban đầu.

LCMS: m/z 1069$[M+H]^+$

Thời gian lưu HPLC: 1,00 phút (điều kiện phân tích SQD-FA05)

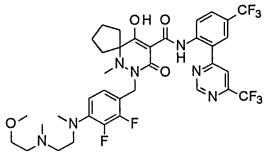
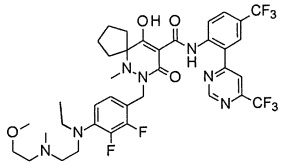
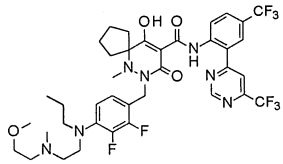
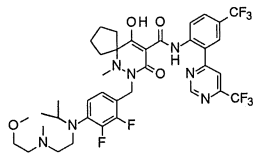
Các ví dụ từ 442 đến 445

Hợp chất anilin của ví dụ 417 và các andehyt hoặc keton thích hợp được sử dụng, và các thao tác dưới đây được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Hòa tan 7-(2,3-diflo-4-((2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)etyl)amino)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit và andehyt hoặc keton tương ứng trong tetrahydrofuran, và bổ sung axit sulfuric 18M với lượng tương đương với một phần năm lượng tetrohydrofuran ở 0°C. Tiếp theo, bổ sung natri tetrahydroborat thành ba mẻ, và

khuấy hỗn hợp ở 0°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và hơn. Bổ sung trietylamin, nước, và dimetylsulfoxit vào hỗn hợp phản ứng, và dung dịch thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ từ được mô tả trong bảng dưới đây.

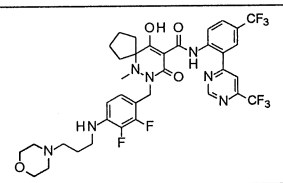
Bảng 38

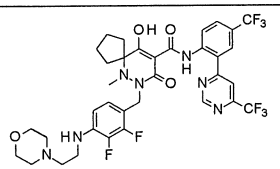
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
442		SQD-AA05	1,21	786
443		SQD-AA05	1,22	800
444		SQD-AA05	1,24	814
445		SQD-AA05	1,23	814

Các ví dụ 446 và 447

Dẫn xuất iodua thích hợp của ví dụ 417, 3-morpholinopropan-1-amin, và 2-morpholinoetanamin được sử dụng, và các thao tác tương tự với các thao tác của ví dụ 417 được tiến hành để tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 39

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Điều kiện phân tích LCMS số	Thời gian lưu (phút)	m/z $[M+H]^+$
446		SQD-AA50	0,88	784

447		SQD-AA50	0,87	770

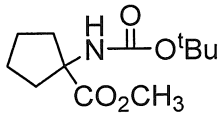
Ví dụ tham khảo 113

Metyl 1-((metylamino)xyclopentancarboxylat 4-toluensulfonat

Bước thứ nhất

Metyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentan carboxylat

[Công thức 281]



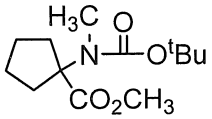
Hòa tan hydroclorua của axit 1-aminoxyclopentancarboxylic (3,00g, 18,1mmol) trong metanol (18,0ml), sau đó bổ sung thionyl clorua (1,32ml, 18,1mmol) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này dưới khí quyển nitơ ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước (6,00ml) và trietylamin (7,55ml, 54,3mmol) được bổ sung vào chất cặn thu được. Bổ sung di-tert-butyl dicarbonat (3,95g, 18,1mmol) và tert-butyl metyl este (24,0ml) vào dung dịch này, và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 1 giờ. Lớp nước được tách, tetrahydrofuran (9,00ml) được bổ sung vào lớp hữu cơ, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm. Tetrahydrofuran (15,0ml) được bổ sung vào chất cặn thu được, và chất thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục làm dầu màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ: 7,28 (1H, brs), 3,58 (3H, s), 2,10-1,80 (4H, m), 1,67-1,55 (4H, m), 1,36 (9H, s).

Bước thứ hai

Metyl 1-((tert-butoxycarbonyl)metylamino)xyclopentancarboxylat

[Công thức 282]



Hòa tan metyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentancarboxylat thu được ở bước thứ nhất trong 1-metyl 2-pyrolidinon (24,0ml), sau đó bổ sung natri

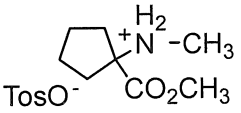
hydroxit (1,45g, 36,2mmol) và metyl iodua (3,38ml, 54,3mmol), và khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 7 giờ. Bổ sung nước (30,0ml) vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và chất thu được được chiết bằng isopropyl axetat (15,0ml) hai lần. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10% (15,0ml) và dung dịch nước natri clorua 10% (15,0ml). Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,88g, 83%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3,60 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,20-2,10 (2H, m), 1,96-1,87 (2H, m), 1,75-1,60 (4H, m), 1,34 (9H, s).

Bước thứ ba

Metyl 1-(metylamino)xyclopentancarboxylat 4-toluensulfonat

[Công thức 283]

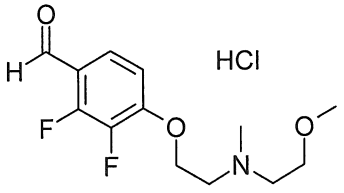


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentancarboxylic theo cách tương tự với cách của các ví dụ tham khảo 87 và 88.

Ví dụ tham khảo 114

2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzandehyt hydroclorua

[Công thức 284]



Hòa tan 2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]benzandehyt (200mg, 0,73mmol) trong 1ml dimetoxyetan. Bổ sung pyridin hydroclorua (85mg, 0,73mmol), và khuấy hỗn hợp. Tinh thể sinh ra được lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (68mg, 30%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10,99 (1H, brs), 10,07 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,30 (1H, m), 4,67 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,30 (3H, s), 3,30-

3,74 (4H, m), 2,87 (3H, brd, J = 3,7 Hz).

Thử nghiệm dược lý

Ví dụ thử nghiệm 1: Hiệu quả ức chế trên việc hấp thu $^{33}PO_4$ vào các khoang màng ruột non ở chuột

Các khoang màng ruột (Brush border membrane vesicles-BBMVs) được điều chế bằng cách sử dụng vùng trên của ruột non của mỗi con chuột cái Wistar (4-5 tuần tuổi). Việc điều chế các BBMVs được thực hiện theo phương pháp của Murer và cộng sự (Murer H, Hopfer U, Kinne R. Natri/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine và kidney. 1976. J Am Soc Nephrol. 1998 Jan; 9 (1): 143-50). Hoạt tính vận chuyển $^{33}PO_4$ của BBMVs ruột non được xác định bằng phương pháp lọc nhanh. Bổ sung mỗi hợp chất thử nghiệm có nồng độ đích 1µM vào chất đệm A (110mM NaCl, 60mM manitol, và 10mM HEPES (pH 7,5)) chứa 340 kBq/mL $^{33}PO_4$, hoặc bổ sung DMSO vào chất đệm B (110mM KCl, 60mM mannitol, và 10mM HEPES (độ pH 7,5)) chứa 340 kBq/mL $^{33}PO_4$, và mỗi dung dịch thu được được bổ sung vào mẫu BBMVs và được cho phản ứng trong 60 giây. Sau đó, bổ sung chất đệm C đã được làm lạnh bằng nước đá (110mM NaCl, 1mM KH_2PO_4, và 10mM HEPES (pH 7,5)) vào mỗi hỗn hợp phản ứng mà đã được lọc hút ngay bằng thiết bị lọc Millipore. Bộ lọc được rửa bằng chất đệm C, và tiếp đó mỗi mẫu được hòa tan trong chất phát sáng dạng lỏng. Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ vào BBMVs được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy dạng lỏng. Tỉ lệ ức chế được xác định theo công thức sau:

Tỉ lệ (%) ức chế = (1 - (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ vào BBMVs được xử lý bằng chất đệm A và được bổ sung hợp chất thử nghiệm – Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ vào BBMVs được xử lý bằng chất đệm B và được bổ sung DMSO) / (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ vào BBMVs được xử lý bằng chất đệm A và được bổ sung DMSO – Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ vào BBMVs được xử lý bằng chất đệm B và được bổ sung DMSO)) × 100

Tỉ lệ ức chế sự hấp thu $^{33}PO_4$ vào các khoang màng ruột non ở chuột bởi 1µM hợp chất thử nghiệm (tỉ lệ ức chế hấp thu) được thể hiện ở các bảng từ 40-

1 đến 40-8.

Bảng 40-1

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
1	28
2	19
3	11
4	32
5	54
6	48
7	69
8	37
9	63
10	37
11	22
12	27
13	58
14	29
15	42
16	38
17	33
18	12
19	41
20	21
21	61
22	50
23	84
24	76
25	82
26	72
27	76
28	72
29	75
30	71
31	76

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
32	73
33	77
34	99
35	79
36	80
37	89
38	90
39	90
40	87
41	84
42	67
43	79
44	94
45	73
46	71
47	91
48	87
49	85
50	79
51	72
52	57
53	72
54	72
55	85
56	88
57	71
58	46
59	84
60	78
61	71
62	73

Bảng 40-2

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
63	72
64	77
65	98
66	96
67	91
68	84
69	74
70	79
71	97
72	92
73	74
74	82
75	74
76	77
77	80
78	71
79	71
80	75
81	74
82	100
83	90
84	91
85	71
86	83
87	84
88	39
89	67
90	91
91	87
92	81
93	56

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
94	73
95	80
96	83
97	89
98	53
99	82
100	69
101	57
102	65
103	78
104	73
105	72
106	79
107	54
108	54
109	52
110	57
111	56
112	43
113	84
114	86
115	85
116	72
117	78
118	81
119	71
120	66
121	72
122	82
123	87
124	81

Bảng 40-3

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
125	76
126	71
127	95
128	72
129	63
130	72
131	87
132	71
133	83
134	94
135	90
136	80
137	92
138	93
139	88
140	77
141	83
142	76
143	71
144	72
145	78
146	71
147	57
148	75
149	80
150	87
151	92
152	54
153	73
154	73
155	77

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
156	59
157	89
158	84
159	89
160	77
161	94
162	73
163	79
164	64
165	75
166	73
167	73
168	72
169	73
170	73
171	78
172	72
173	73
174	87
175	85
176	75
177	85
178	81
179	83
180	75
181	85
182	86
183	82
184	79
185	83
186	88

Bảng 40-4

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
187	80
188	93
189	73
190	84
191	87
192	88
193	82
194	80
195	76
196	90
197	82
198	75
199	79
200	80
201	77
202	75
203	91
204	87
205	86
206	76
207	73
208	90
209	76
210	71
211	72
212	98
213	79
214	91
215	86
216	76
217	83

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
218	82
219	95
220	96
221	82
222	97
223	77
224	74
225	76
226	71
227	82
228	77
229	73
230	75
231	80
232	79
233	75
234	73
235	65
236	60
237	51
238	47
239	48
240	72
241	86
242	69
243	63
244	71
245	40
246	52
247	51
248	45

Bảng 40-5

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
249	50
250	52
251	43
252	53
253	40
254	58
255	80
256	79
257	71
258	87
259	52
260	70
261	77
262	43
263	66
264	48
265	52
266	62
267	71
268	63
269	80
270	75
271	60
272	43
273	41
274	43
275	42
276	68
277	41
278	69
279	53

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
280	50
281	41
282	55
283	45
284	46
285	62
286	50
287	47
288	61
289	55
290	59
291	47
292	44
293	47
294	40
295	21
296	17
297	36
298	10
299	45
300	74
301	79
302	79
303	42
304	51
305	66
306	58
307	41
308	63
309	68
310	63

Bảng 40-6

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
311	65
312	74
313	65
314	72
315	63
316	64
317	57
318	43
332	3
333	29
334	22
335	30
336	44
337	47
338	66
339	66
340	63
341	64
342	43
343	68
344	58
345	73
346	42
347	28
348	31
349	55
350	45
351	22
352	27
353	26

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
354	31
355	36
356	58
357	45
358	34
359	37
360	21
361	20
362	17
363	11
364	36
365	34
366	38
367	43
368	26
369	43
370	41
371	38
372	38
373	27
374	42
375	31
376	33
377	29
378	35
379	37
380	43
381	28
382	21
383	26

Bảng 40-7

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
384	39
385	39
386	36
387	23
388	15
389	29
390	58
391	42
392	47
393	45
394	45
395	39
396	38
397	40
398	34
399	42
400	36
401	39
402	54
403	71
404	43
405	30
406	27
407	30
408	47
409	43
410	49
411	32
412	52
413	34

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
414	27
415	21
416	50
417	48
418	29
419	22
420	19
421	24
422	29
423	5
424	17
425	5
426	24
427	12
428	14
429	41
430	29
431	26
432	11
433	19
434	24
435	11
436	12
437	45
438	
439	35
440	28
441	22
442	24
443	28

Bảng 40-8

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
444	24
445	29

Ví dụ số	Tỉ lệ ức chế hấp thu (%) (1 μM)
446	31
447	50

Ví dụ thử nghiệm 2: Hiệu quả ức chế đối với sự hấp thu $^{33}PO_4$ vào tế bào

biểu hiện NaPi-Iib người

Tế bào CHO được chuyển nhiễm bằng plasmit biểu hiện NaPi-IIb người, và thu được tế bào biểu hiện NaPi-IIb người ổn định bằng cách sử dụng G418. Các tế bào biểu hiện NaPi-IIb được cấy vào đĩa 96 lỗ và được ủ qua đêm trong thiết bị ủ CO_2. Môi trường được thay bằng chất đệm A (145mM choline clorua, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) và sau đó được thay bằng chất đệm B (145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) được bổ sung bằng mỗi hợp chất thử nghiệm ở nồng độ đích 1,3, 10, hoặc 30μM hoặc chất đệm A được bổ sung DMSO. Sau một thời gian nhất định, bổ sung 1/20 thể tích chất đệm A chứa $^{33}PO_4$ vào và cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa bằng chất đệm A đã được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung chất phát nhấp nháy dạng lỏng vào mỗi hỗn hợp phản ứng, và lượng hấp thu $^{33}PO_4$ được đo bằng cách sử dụng TopCount. Tỉ lệ ức chế được xác định theo công thức dưới đây:

Tỉ lệ (%) ức chế = (1 - (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được xử lý bằng chất đệm B và được bổ sung hợp chất thử nghiệm - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được xử lý bằng chất đệm A và được bổ sung DMSO) / (Lượng hấp thụ $^{33}PO_4$ trong lỗ được xử lý bằng chất đệm B và được bổ sung DMSO - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được xử lý bằng chất đệm A và được bổ sung DMSO)) × 100

Trị số IC_{50} (μM) được tính từ đường thẳng nối hai điểm giao giữa 50% tỉ lệ ức chế. Trị số IC_{50} của một số hợp chất đối với sự hấp thu $^{33}PO_4$ vào tế bào biểu hiện NaPi-IIb người được thể hiện ở các bảng từ 41-1 đến 41-7.

Bảng 41-1

Ví dụ số	IC50 (μM)
13	7,3
14	8,9
21	2,8
22	7,9
23	6,9
24	8,1
25	10,1
26	2,2
27	9,0
28	4,1
29	2,0
30	2,3
31	3,3
32	2,8
33	6,0
34	7,0
35	12,6
36	6,1
37	3,7
38	6,7
39	8,5
40	6,5
41	6,6
42	5,0
43	8,3
44	30,0
45	13,0
46	14,1
47	7,1
48	16,3
49	12,9
50	8,3

Ví dụ số	IC50 (μM)
51	16,0
52	16,8
53	9,5
54	2,3
55	15,3
56	7,2
57	10,3
58	30,0
59	7,4
60	8,8
61	5,6
62	6,4
63	8,7
64	6,5
65	16,2
66	17,3
67	2,0
68	2,6
69	8,9
70	8,4
71	7,8
72	8,3
73	2,3
74	4,1
76	6,6
77	8,9
78	5,2
79	6,7
80	12,5
81	17,5
82	11,1
83	10,6

Bảng 41-2

Ví dụ số	IC50 (μM)
84	7,9
85	6,2
86	5,3
87	8,3
89	4,8
90	2,4
91	15,7
92	20,2
93	17,4
94	8,8
95	5,4
96	2,8
97	2,7
98	10,6
99	4,3
100	6,7
101	9,4
102	10,9
103	11,0
104	10,8
105	6,3
106	12,0
107	25,9
108	26,1
109	9,4
110	19,8
111	20,0
112	30,0
113	15,5
114	7,9
115	6,9

Ví dụ số	IC50 (μM)
116	8,1
117	9,5
118	9,1
119	9,2
120	20,5
121	16,0
122	8,6
123	14,8
124	2,5
125	1,3
126	5,5
127	17,6
128	12,0
129	13,7
130	8,9
131	15,3
132	5,0
133	13,1
134	19,7
135	12,3
136	17,6
137	19,7
138	11,9
139	17,0
140	16,2
141	7,8
142	17,6
143	6,7
144	2,1
145	7,1
146	10,2

Bảng 41-3

Ví dụ số	IC50 (μM)
147	21,5
148	8,5
149	19,7
150	9,0
151	8,4
152	20,6
153	6,2
154	2,5
155	2,3
156	3,2
157	19,1
158	12,8
159	11,4
160	7,3
161	11,5
162	15,1
163	6,8
164	5,0
165	1,8
166	10,5
167	4,3
168	2,6
169	2,6
170	2,2
171	2,2
172	2,4
173	1,9
174	2,2
175	3,4
176	4,0
177	11,1

Ví dụ số	IC50 (μM)
178	8,2
179	18,9
180	5,7
181	4,8
182	5,1
183	9,1
184	3,1
185	4,9
186	5,5
187	6,7
188	6,1
189	5,5
190	5,1
191	14,5
192	16,5
193	6,4
194	19,3
195	4,6
196	2,8
197	7,0
198	2,4
199	1,8
200	1,3
201	1,3
202	6,1
203	2,0
204	1,0
205	1,6
206	2,0
207	6,5
208	6,6

Bảng 41-4

Ví dụ số	IC50 (μM)
209	4,8
210	1,7
211	5,7
212	2,9
213	6,4
214	7,0
215	6,2
216	8,0
217	4,7
218	7,2
219	4,2
220	12,2
221	6,6
222	17,6
223	17,9
224	7,2
225	5,1
226	3,1
227	3,7
228	5,7
229	1,5
230	2,1
231	5,6
232	4,2
233	2,3
234	9,4
235	4,8
236	24,7
237	12,8
238	8,5
239	8,5

Ví dụ số	IC50 (μM)
240	9,1
241	16,5
242	7,8
243	7,4
244	7,3
245	7,7
246	8,6
247	8,2
248	17,6
249	9,8
250	17,9
251	7,6
252	9,5
253	4,4
254	9,7
255	9,8
256	4,4
257	6,0
258	2,7
259	10,0
260	6,4
261	7,7
262	9,9
263	3,0
264	19,4
265	13,3
266	11,6
267	7,5
268	7,4
269	4,5
270	14,6

Bảng 41-5

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
271	17,3
272	19,5
273	13,2
274	17,0
275	16,8
276	15,8
277	17,8
278	6,6
279	18,7
280	11,9
281	18,8
282	11,1
283	17,7
284	7,8
285	8,5
286	15,8
287	8,0
288	11,0
289	16,3
290	7,0
291	14,7
292	18,4
293	10,7
294	13,4
295	17,0
296	10,0
297	18,3
298	>30
299	18,8
300	9,3
301	2,6
302	7,8

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
303	16,0
304	3,5
305	5,9
306	8,4
307	4,6
308	12,6
309	6,5
310	4,7
311	8,2
312	6,3
313	18,3
314	11,8
315	9,8
316	14,2
317	9,6
318	8,6
332	23,9
333	19,5
334	10,3
335	8,7
336	19,7
337	17,0
338	13,4
339	19,1
340	10,0
341	7,6
342	8,8
343	21,0
344	13,7
345	7,7
346	6,9
347	25,2

Bảng 41-6

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
348	26,1
349	8,3
350	16,9
351	25,5
352	16,7
353	23,9
354	26,0
355	15,0
356	21,9
357	21,8
358	9,2
359	18,4
360	23,1
361	20,2
362	18,8
363	28,0
364	20,9
365	12,2
366	16,3
367	14,0
368	14,7
369	21,8
370	18,2
371	8,5
372	16,3
373	23,5
374	16,4
375	17,8
376	21,4
377	8,7
378	18,0

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
379	27,3
380	20,2
381	22,0
382	21,0
383	20,9
384	11,0
385	6,2
386	18,9
387	10,7
388	6,9
389	24,6
390	7,8
391	7,0
392	15,8
393	8,1
394	6,7
395	15,2
396	9,5
397	8,6
398	9,9
399	7,8
400	9,2
401	14,5
402	12,8
403	6,3
404	10,1
405	27,7
406	23,1
407	6,9
408	14,6
409	10,5

Bảng 41-7

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
410	8,4
411	12,8
412	19,0
413	11,3
414	4,6
415	18,5
416	5,8
417	2,2
418	10,9
419	24,8
420	18,6
421	19,5
423	20,0
424	29,0
425	28,1
426	26,1
427	17,4
428	23,0
429	7,7
430	4,6
431	6,2
432	6,3
433	18,6
434	19,5

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
435	17,1
436	14,0
437	19,5
438	21,9
439	18,9
440	22,6
441	21,4
442	6,3
443	8,9
444	7,4
445	9,2
446	11,1
447	15,8

Ví dụ thử nghiệm 3: Hiệu quả ức chế đối với sự hấp thu $^{33}PO_4$ vào tế bào biểu hiện PiT-1 người

Tế bào CHO được chuyển nhiễm bằng plasmit biểu hiện PiT-1 người hoặc vectơ trống để điều chế các tế bào biểu hiện PiT-1 người và các tế bào biểu hiện vectơ trống. Các tế bào biểu hiện PiT-1 người và các tế bào biểu hiện vectơ trống này được cấy vào đĩa 96 lỗ và ủ qua đêm trong thiết bị ủ CO_2. Môi trường được thay thế bằng chất đệm A (145mM choline clorua, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) và sau đó được thay thế bằng chất đệm B (145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM

glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) được thay bằng mỗi hợp chất ở nồng độ đích 0,24, 1,2, 6, hoặc 30 μM hoặc chất đệm B được bổ sung DMSO. Sau một thời gian nhất định, bổ sung 1/20 thể tích của chất đệm A chứa $^{33}PO_4$ vào đó và cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa chất đệm A đã được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung chất phát nhấp nháy dạng lỏng vào mỗi hỗn hợp phản ứng, và lượng hấp thu $^{33}PO_4$ được đo sử dụng TopCount. Tỉ lệ ức chế được xác định theo công thức sau:

Tỉ lệ (%) ức chế = (1 - (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung hợp chất chứa tế bào biểu hiện PiT-1 ở người - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung hợp chất chứa các tế bào biểu hiện vectơ trống) / (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung DMSO chứa tế bào biểu hiện PiT-1 ở người - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung DMSO chứa các tế bào biểu hiện vectơ trống)) × 100

Trị số IC_{50} (μM) được đo từ đường thẳng nối hai điểm giao nhau ở tỉ lệ ức chế 50%. Trị số IC_{50} của một số hợp chất kháng lại việc hấp thu $^{33}PO_4$ vào tế bào biểu hiện PiT-1 ở người được thể hiện ở bảng 42.

Bảng 42

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
13	1,9
14	2,2
21	3,3
22	1,8
52	3,1
129	6,5
140	3,8
147	4,4
152	5,3
156	3,9
157	3,8
164	4,1
196	5,6
264	4,6
265	4,6
267	4,1
269	7,9
270	3,4
317	3,3
318	3,3
333	3,6
345	1,2
410	2,9
414	1,9
416	0,9
418	4,1

Ví dụ thử nghiệm 4: Hiệu quả ức chế đối với sự hấp thu $^{33}PO_4$ vào tế bào biểu hiện PiT-2 người

Các tế bào CHO được chuyển nhiễm bằng plasmit biểu hiện PiT-2 người hoặc các các vectơ trống để chuẩn bị các tế bào biểu hiện PiT-2 người và các tế bào biểu hiện vectơ trống. Tế bào biểu hiện PiT-2 người hoặc tế bào biểu hiện vectơ trống được cấy vào đĩa 96 lỗ và nuôi cấy qua đêm trong thiết bị ủ CO_2. Môi trường được thay thế bằng chất đệm A (145mM choline clorua, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) và sau đó

được thay bằng chất đệm B (145mM NaCl, 3mM KCl, 1mM $CaCl_2$, 0,5mM $MgCl_2$, 5mM glucoza, và 5mM MES (pH 6,5)) được bổ sung mỗi hợp chất ở nồng độ đích 0,24, 1,2, 6, hoặc 30 μM hoặc chất đệm B được bổ sung DMSO. Sau một thời gian nhất định, bổ sung dung lượng 1/20 chất đệm A chứa $^{33}PO_4$ vào đó và cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa bằng chất đệm A được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung chất nhấp nháy dạng lỏng vào mỗi hỗn hợp phản ứng, và lượng hấp thu $^{33}PO_4$ được đo bằng cách sử dụng TopCount. Tỉ lệ ức chế được xác định theo công thức dưới đây:

Tỉ lệ (%) ức chế = (1 - (Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung hợp chất chứa tế bào biểu hiện PiT-2 người - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung hợp chất chứa các tế bào biểu hiện vectơ trống) / (Lượng $^{33}PO_4$ hấp thu trong lỗ được bổ sung DMSO chứa tế bào biểu hiện PiT-2 người - Lượng hấp thu $^{33}PO_4$ trong lỗ được bổ sung DMSO chứa các tế bào biểu hiện vectơ trống)) × 100

Trị số IC_{50} (μM) được đo từ đường thẳng nối hai điểm giao nhau ở tỉ lệ ức chế 50%. Trị số IC_{50} của một số hợp chất kháng lại việc hấp thu $^{33}PO_4$ vào bào biểu hiện PiT-2 người được thể hiện ở bảng 43.

Bảng 43

Ví dụ số	IC_{50} (μM)
13	2,7
14	2,6
21	3,6
22	3,2
52	4,0
129	8,7
140	3,8
147	8,4
152	3,5
156	7,2
157	3,9
164	4,1
196	6,2
264	3,8
265	4,3
267	4,7
269	10,6
270	3,6
317	2,9
318	3,7
333	10,4
345	1,4
410	3,3
414	1,2
416	1,4
418	4,6

Ví dụ thử nghiệm 5: Hiệu quả kìm hãm sự tăng nồng độ phospho huyết thanh của chuột bị suy thận do adenin

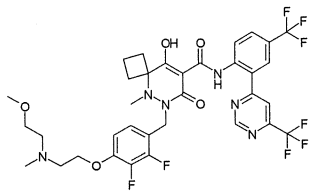
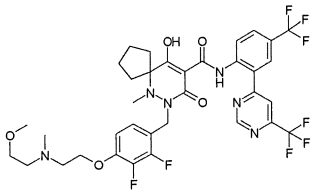
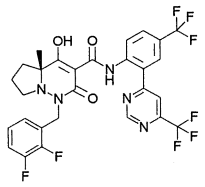
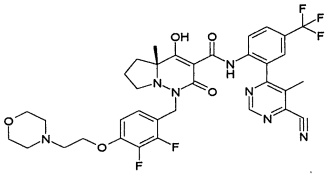
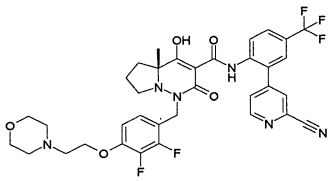
Adenin được cho sử dụng bằng đường miệng cho mỗi con chuột đực Wistar (7-8 tuần tuổi) để làm suy giảm chức năng thận và bằng cách đó tạo mẫu bệnh tăng phosphat huyết (Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N. Sevelamer hydroclorua prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in in chronic renal failure rats. Kidney Int. 2003 Aug; 64 (2): 441-50). Mỗi hợp chất thử nghiệm được trộn theo tỉ lệ 0,1% nồng độ khối với thức ăn. Các con chuột được cho ăn với lượng thức ăn nhất

định trong 3 ngày. Nhóm được cho ăn không bổ sung hợp chất thử nghiệm được sử dụng là nhóm bệnh lý tham chiếu, và nhóm không được sử dụng adenin được cho ăn không bổ sung hợp chất thử nghiệm được sử dụng là nhóm bình thường. 3 ngày sau khi bắt đầu sử dụng hợp chất thử nghiệm, máu được lấy từ động mạch cảnh, và thu được huyết thanh. Nồng độ phospho huyết thanh được đo bằng phương pháp Fiske-Subbarow. Tỉ lệ kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh được xác định theo công thức dưới đây:

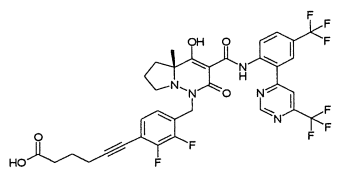
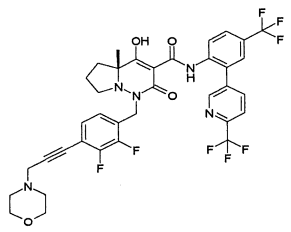
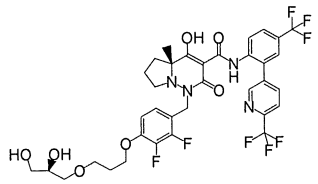
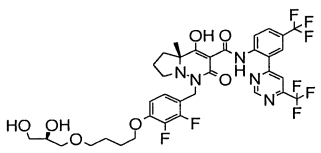
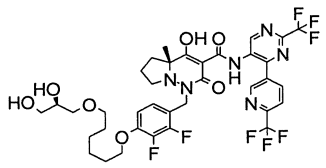
Tỉ lệ (%) kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh = (1 - [(Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm bệnh lý được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm) - (Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm bình thường)] / [(Nồng độ phospho huyết thanh nhóm bệnh lý tham chiếu) - (Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm bình thường)]) × 100

Kết quả là, mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định là có hiệu quả kìm hãm đối với sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh. Bảng 44 biểu hiện tỉ lệ (%) kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh bằng mỗi hợp chất thử nghiệm.

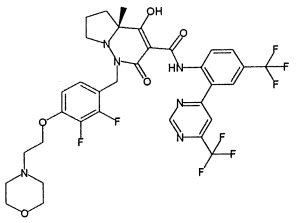
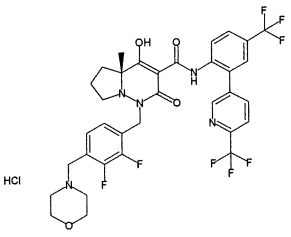
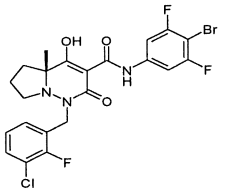
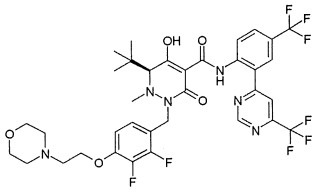
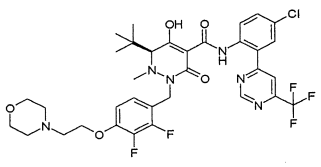
Bảng 44-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất	Tỉ lệ ức chế (%)
13		6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy] phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit	25%
14		7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy] phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit	39%
21		(4aR)-1-[(2,3-diflophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	24%
22		(4aR)-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	26%
52		(4aR)-N-[2-(2-xyanopyridin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	20%

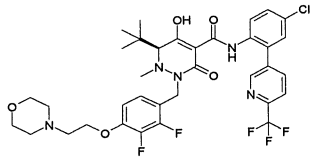
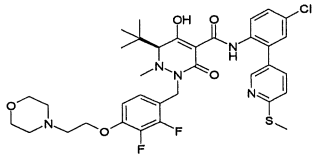
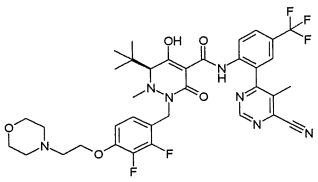
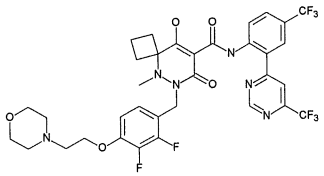
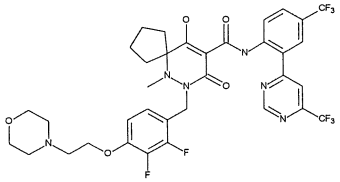
Bảng 44-2

129		axit 6-[4-[[(4aR)-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-3-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-1-yl]metyl]-2,3-diflophenyl]hex-5-ynoic	17%
140		(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(3-morpholin-4-ylprop-1-ynyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	39%
147		(4aR)-1-[[4-[3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]propoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	35%
152		(4aR)-1-[[4-[4-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]butoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	26%
156		(4aR)-1-[[4-[6-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]hexoxy]-2,3-diflophenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[2-(triflometyl)-4-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	21%

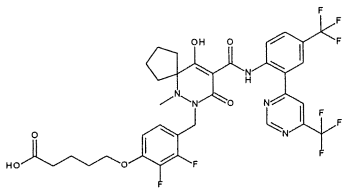
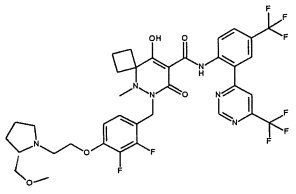
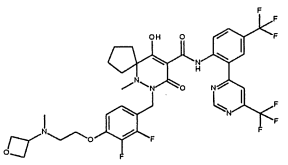
Bảng 44-3

157		(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	30%
164		(4aR)-1-[[2,3-diflo-4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit; hydroclorua	14%
196		(4aR)-N-(4-bromo-3,5-diflophenyl)-1-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-hydroxy-4a-metyl-2-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]pyridazin-3-carboxamit	35%
264		(3S)-3-tert-butyl-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-3H-pyridazin-5-carboxamit	15%
265		(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit	11%

Bảng 44-4

267		(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit	18%
269		(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit	15%
270		(3S)-3-tert-butyl-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit	20%
317		6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit	22%
318		7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit	32%

Bảng 44-5

333		axit 5-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]pentanoic	8%
345		6-[[2,3-diflo-4-[2-[(2S)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit	19%
410		7-[[2,3-diflo-4-[2-[metyl(oxetan-3-yl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit	25%

Ví dụ thử nghiệm 6: Hiệu quả kìm hãm sự tăng nồng độ phospho huyết thanh của chuột suy thận do adenin

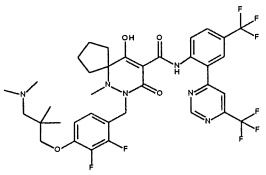
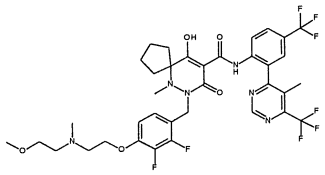
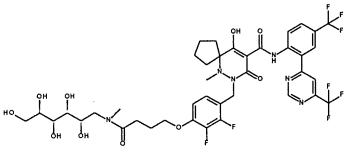
Mỗi con chuột bị suy thận do adenin được chuẩn bị theo cùng cách thức như ở ví dụ thử nghiệm 5. Mỗi hợp chất thử nghiệm được trộn theo tỉ lệ 0,05% nồng độ khối với thức ăn. Các con vật được cho ăn với lượng thức ăn nhất định trong 3 ngày. Nhóm được cho ăn không bổ sung hợp chất thử nghiệm được sử dụng là nhóm bệnh lý tham chiếu, và nhóm không được sử dụng adenin được cho ăn không bổ sung hợp chất thử nghiệm được sử dụng là nhóm bình thường. 8 ngày sau khi bắt đầu sử dụng hợp chất thử nghiệm, máu được lấy từ tĩnh mạch cảnh, và thu được huyết thanh. Nồng độ phospho huyết thanh được đo bằng phương pháp Fiske-Subbarow. Tỉ lệ kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh được xác định theo công thức dưới đây:

Tỉ lệ (%) kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh = (1 - [(Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm bệnh lý được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm) - (Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm thông thường)] / [(Nồng độ

phospho huyết thanh của nhóm bệnh lý tham chiếu) - (Nồng độ phospho huyết thanh của nhóm thông thường)]) × 100

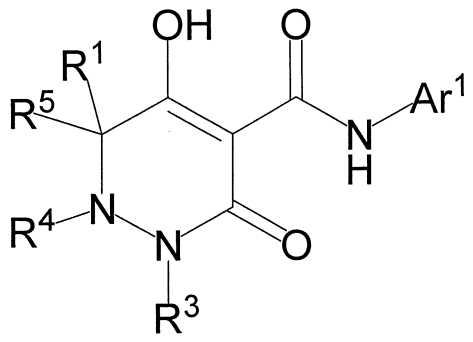
Kết quả là, mỗi hợp chất thử nghiệm được xác nhận có hiệu quả kìm hãm đối với sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh. Bảng 45 thể hiện tỉ lệ (%) kìm hãm sự gia tăng nồng độ phospho huyết thanh của mỗi hợp chất thử nghiệm.

Bảng 45

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất	Tỉ lệ ức chế (%)
414		7-(4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit	37%
416		6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit	38%
418		7-[[2,3-diflo-4-[4-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-4-oxobutoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit	38%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này:



(I)

trong đó R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục (1) và (2) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-10} alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rf, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, (C_{6-10} aryl)carbonyl, nhóm $-C(O)NR^{37}R^{38}$, C_{3-7} xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 5 đến 8 cạnh; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; và

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được liên kết tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rh, hoặc R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

mỗi R^{37} và R^{38} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-3} alkyl;

mỗi Rh độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, và nhóm $-(O(CH_2)_a)_b-C_{1-4}$ alkoxy, trong đó a là số nguyên được chọn từ 2 đến 4, và b là số nguyên được chọn từ 1 đến 4;

Re là C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Rf độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, carboxy,

(C_{1-6} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Rg;

mỗi Rg độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} alkoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkynyl, và alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và xyano;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tùy ý thế C_{1-4} alkoxy), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$ (trong đó q1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và q2 là số nguyên được chọn từ 2 đến 6), nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$ (trong đó r1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và r2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$ (trong đó mỗi s1 và s2 độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$ (trong đó y1 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và y2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 4);

mỗi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, nhóm (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, $-(O(CH_2)_o)_p-OH$ (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và

$-C(O)NR^{53}R^{54}$;

Ar^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ C_{1-5} alkoxy tuỳ ý thế C_{1-4} alkoxy, nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, nhóm $-SF_5$, xyano, hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14};

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, oxo, xyano, nitro, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, (C_{1-6} alkoxy)carbonyl, nhóm $-NR^{27}R^{28}$, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$, C_{1-4} alkylthio, và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{27} và R^{28} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng (C_{1-4} alkoxy)carbonyl;

mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{39} là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6} alkyl tuỳ ý thế C_{1-6} alkoxy;

R^{40} là nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl tuỳ ý thế C_{1-6} alkoxy, ((C_{1-4} alkoxy)carbonyl)C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế hydroxy, nhóm $-(CH_2)_u-NR^{55}R^{56}$ (trong đó u là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-CH((CH_2)_{v1}COOR^{57})-(CH_2)_{v2}-COOR^{57}$ (trong đó v1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và v2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), nhóm $-(CH_2)_w-SO_3H$ (trong đó w là số nguyên được chọn từ 1 đến 4), nhóm $-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$ (trong đó x1 là số nguyên được chọn từ 0 đến 2, và x2 là số nguyên được chọn từ 1 đến 3), oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc nhóm $-(CH_2)_{t1}-O-(CH_2)_{t2}-C(O)NR^{58}R^{59}$ (trong đó mỗi t1 và t2 độc lập là số nguyên được chọn từ 1 đến 3);

R^{41} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{42} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3}

alkoxy)C_{1-4} alkyl;

R^{43} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{44} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc

R^{43} và R^{44} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành morpholino;

R^{45} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl;

R^{46} là C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

R^{47} là C_{1-3} alkyl;

R^{48} là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl;

R^{49} là nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{50} là -$(CH_2)_z$-$NR^{60}R^{61}$ (z là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, R^{60} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl, và R^{61} là (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl, hoặc R^{60} và R^{61} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành morpholino);

R^{51} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{52} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{53} và R^{54} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{55} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{56} là (C_{1-4} alkyl)carbonyl;

R^{57} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{58} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-3} alkyl; và

R^{59} là C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó:

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, và R^{15} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen,

hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, nhóm -$(O(CH_2)_o)_p$-OH (trong đó mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4), C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và nhóm -$NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy); và

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế C_{1-6} alkoxy.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là C_{1-5} alkoxy tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy hoặc nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc nhóm -SF_5; và

Rd là xyano, hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-$C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-$C(O)R^{46}$, nhóm -$C(O)NR^{47}R^{48}$,

pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, và nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-NR^{51}R^{52}$;

R^{10} là carboxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

R^{11} là hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^{12} là nguyên tử halogen, hydroxy, carboxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-4} alkoxy)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc nhóm $-NR^{39}R^{40}$, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C_{1-4} alkoxy)C_{1-4} alkyl (trong đó gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

R^{13} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, nitro, xyano, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, và C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13};

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ carboxy, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydroxy, carboxy, heteroxycloalkyl có 5

hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, nhóm $-(O(CH_2)_o)_p-OH$, và C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^{13} là heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh; và

mỗi o và p độc lập là số nguyên được chọn từ 2 đến 4.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, nitro, xyano, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, [HO-((CH$_2$)$_o$O)$_p$]C_{1-6} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, ((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{1-6} alkoxy (gốc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C_{1-4}alkyl (alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C_{1-4} alkoxyC_{1-4} alkyl (gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl), C_{1-4} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-4} alkylthio, morpholino, (C_{1-3} alkyl)sulfonyl, và (di(C_{1-3} alkyl)amino)carbonyl), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH((CH$_2$)$_{v1}$COOR^{57})-(CH$_2$)$_{v2}$-COOR^{57}, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C_{1-4} alkyl)-amino]C_{1-4} alkoxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)carbonyl)C_{1-3} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (pyridinyl)C_{1-4} alkoxy, (pyrimidinyl)C_{1-4} alkoxy, (1,2,4-triazolyl)C_{1-4} alkoxy, [N-(hydroxy)C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di((C_{1-3}

alkoxy)C_{1-4} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-N-(C_{1-3}alkyl)amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, [N-[N-(C_{1-4}alkyl)carbonyl-amino]C_{1-4} alkyl-N-(C_{1-3} alkyl) amino]C_{1-4} alkoxy, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-C(O)$NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-C(O)R^{46}, -C(O)$NR^{47}R^{48}$, nhóm pyridinyl, nhóm -$NR^{49}R^{50}$, nhóm -$(O(CH_2)_{y1})_{y2}$-O-CH_2-C(O)$NR^{51}R^{52}$, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{3-6} xycloalkyl)C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{2-6} alkynyl, (C_{1-3} alkoxy)carbonyl, (morpholino)C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyloxy có từ 4 đến 6 cạnh chứa nitơ (gốc heteroxycloalkyl chứa nitơ tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl)).

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy (gốc morpholino có thể được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ oxo và C_{1-3} alkyl), (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (pyrolidinyl)C_{1-4} alkoxy (gốc pyrolidinyl tùy ý được thế bằng (C_{1-3} alkyl)C_{1-4} alkoxy), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH($(CH_2)_{v1}COOR^{57}$)-$(CH_2)_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxetanyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, nhóm

$-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_w-SO_3H$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm $-NH-(CH_2)_{x1}-CH(COOH)-(CH_2)_{x2}-SO_3H$, (carboxy)$C_{2-6}$ alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-6} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, và (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là metyl được thế bằng Re.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó R^3 là benzyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra trên vòng benzen.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 9 và 10, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen hoặc C_{1-3} alkoxy;

Rj là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl,

heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh (nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy), C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}, nhóm $-(O(CH_2)_{q1})_{q2}-NR^{41}R^{42}$, nhóm $-(O(CH_2)_{r1})_{r2}-C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm $-(O(CH_2)_{s1})_{s2}-NR^{45}-C(O)R^{46}$, nhóm $-C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, pyrolyl, nhóm $-NR^{49}R^{50}$, hoặc nhóm $-(O(CH_2)_{y1})_{y2}-O-CH_2-C(O)NR^{51}R^{52}$.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và 9 đến 11, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen hoặc C_{1-3} alkoxy;

Rj là nguyên tử halogen, nitro, hoặc xyano; và

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, heteroxycloalkyloxy có từ 5 đến 10 cạnh, C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}, C_{2-10} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{15}, C_{2-10} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{11}, C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}, hoặc C_{1-4} alkylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}.

13. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rk là nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C_{1-6} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm

hydroxy, ((C1-3 alkoxy)carbonyl)C1-3 alkoxy, (C1-6 alkoxy)C1-8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C1-3 alkoxy(C1-4 alkoxy))C1-4 alkoxy, (carboxy)C1-8 alkoxy, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C1-6 alkoxy (gốc heteroxycloalkyl chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, nguyên tử halogen, C1-4 alkyl (alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), (C1-4 alkoxy)C1-4 alkyl (gốc alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy), C1-4 alkoxy, (C1-4 alkoxy)carbonyl, C1-4 alkylthio, morpholino, (C1-3 alkyl)sulfonyl và (di(C1-3 alkyl)amino)carbonyl), C1-4 alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH($(CH_2)_{v1}COOR^{57}$)-$(CH_2)_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxaxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkoxy, [N,N-di((hydroxy)C1-4 alkyl)-amino]C1-4 alkoxy, [N-((C1-3 alkoxy)carbonyl)C1-3 alkyl-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkoxy, (pyridinyl)C1-4 alkoxy, (pyrimidinyl)C1-4alkoxy, (1,2,4-triazolyl)C1-4 alkoxy, [N-(hydroxy)C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkoxy, [N,N-di(C1-3 alkoxy(C1-3 alkyl))amino]C1-6 alkoxy, [N,N-di(C1-3 alkyl)amino]C1-6 alkoxy, [N-[N-(C1-4 alkyl)carbonyl-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkoxy, [N-[N-(C1-4 alkyl)carbonyl-amino]C1-4 alkyl-N-(C1-3 alkyl)amino]C1-4 alkoxy, nhóm -$(O(CH_2)_{r1})_{r2}$-$C(O)NR^{43}R^{44}$, nhóm -$(O(CH_2)_{q1})_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C1-4 alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_w$-SO_3H, C1-4 alkoxy được thế bằng nhóm -NH-$(CH_2)_{x1}$-CH(COOH)-$(CH_2)_{x2}$-SO_3H, nhóm -$(O(CH_2)_{s1})_{s2}$-NR^{45}-$C(O)R^{46}$, nhóm -$C(O)NR^{47}R^{48}$, pyridinyl, nhóm -$NR^{49}R^{50}$, nhóm -$(O(CH_2)_{y1})_{y2}$-O-CH_2-$C(O)NR^{51}R^{52}$, (carboxy)C2-8 alkynyl, (heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)C2-6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm oxo, C2-8 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-$((CH_2)_oO)_p$]C2-8 alkynyl, (C1-6 alkoxy)C2-8 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C3-6 xycloalkyl)C2-6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [N-((C1-3 alkoxy)C1-4 alkyl)-N-(C1-3 alkyl)amino]C2-6 alkynyl, (C1-3 alkoxy)carbonyl, (morpholino)C1-4 alkylthio, oxaxycloalkyloxy có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyloxy chứa nitơ có từ 3 đến 6 cạnh (gốc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng một phần tử thế

được chọn từ (C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl).

14. Hợp chất theo điểm 11 hoặc 13, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (morpholino)C_{1-4} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (C_{1-3} alkoxy(C_{1-4} alkoxy))C_{1-4} alkoxy, (carboxy)C_{1-8} alkoxy, (pyrolidinyl)C_{1-4} alkoxy (gốc pyrolidinyl được thế bằng (C_{1-3} alkyl)C_{1-4} alkoxy), C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm –NH-CH((CH_2)$_{v1}$$COOR^{57}$)-($CH_2$)$_{v2}$-$COOR^{57}$, [N-(oxetanyl)-N-($C_{1-3}$ alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, [N,N-di(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-6} alkoxy, nhóm -(O(CH_2)$_{r1}$)$_{r2}$-C(O)$NR^{43}R^{44}$, nhóm -(O(CH_2)$_{q1}$)$_{q2}$-$NR^{41}R^{42}$, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-(CH_2)$_w$-SO_3H, C_{1-4} alkoxy được thế bằng nhóm -NH-(CH_2)$_{x1}$-CH(COOH)-(CH_2)$_{x2}$-SO_3H, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 14, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rk là hydroxy, nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl, (carboxy)C_{1-8} alkyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, C_{1-3} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, [N-((C_{1-3} alkoxy)C_{1-4} alkyl)-N-(C_{1-3} alkyl)amino]C_{1-4} alkoxy, (morpholino)C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6} alkoxy)C_{1-8} alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, (carboxy)C_{2-8} alkynyl, (morpholino)C_{2-6} alkynyl, C_{2-8} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, [HO-((CH_2)$_o$O)$_p$]C_{2-8} alkynyl, (C_{1-6} alkoxy)C_{2-8} alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy, hoặc (C_{1-3} alkoxy)carbonyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 là như được định nghĩa ở mục bất kỳ trong số các mục từ (1) và (2) dưới đây:

(1) R^1 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, hoặc phenyl; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; và

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10 và 16, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1, R^4, và R^5 được định nghĩa theo mục (1) hoặc (2) dưới đây:

(1) R^1 là C_{1-6} alkyl;

R^4 là C_{1-4} alkyl tuỳ ý thế nguyên tử halogen hoặc phenyl; và

R^5 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

(2) R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà liên kết với chúng tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa; và

R^4 là như được định nghĩa ở trên;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{2-6} alkynyl tuỳ ý được thế R^{11}, và C_{1-6} alkoxy tuỳ ý được thế R^{12};

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và $-NR^{39}R^{40}$;

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl tuỳ ý được thế C_{1-6} alkoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy

ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, C_{1-4} alkoxy, nhóm $-SO_2NR^{35}R^{36}$ (trong đó mỗi R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl), và C_{1-4} alkylthio.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 9, 10, và 16 đến 18, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl và nhóm $-NR^{39}R^{40}$;

R^4 là C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc phenyl;

Ar^1 là phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyridinyl, và pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, 9 đến 12, và 16 đến 19, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

Ri là nguyên tử halogen;

Rj là nguyên tử halogen; và

Rk là hydroxy, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng phần tử thế R^{11}, hoặc C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng phần tử thế R^{12}.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 20, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó mỗi R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ morpholinyl, và [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amino].

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 2, 4, 5, 9, 10 và 16, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

R^1 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng liên kết tạo thành vòng C_{3-6} carboxyclic bão hòa;

R^4 là C_{1-4} alkyl;

R^3 là C_{1-4} alkyl được thế bằng Re;

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế Ra;

mỗi Ra độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12};

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh và $-NR^{39}R^{40}$;

mỗi R^{39} và R^{40} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, và C_{1-4} alkyl tuỳ ý được thế C_{1-4} alkoxy;

Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó mỗi nhóm phenyl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế được chọn từ Rb, Rc, và Rd;

mỗi Rb, Rc, và Rd độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-4} alkyl tùy

ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}; và

mỗi R^{14} độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, xyano, C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, và C_{1-4} alkylthio.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Rb là nguyên tử halogen;

Rc là nguyên tử halogen hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

Rd là nguyên tử halogen hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{14}.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 9 đến 12, 16, 22 và 23, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Re là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế Ra;

một đến ba phần tử thế Ra là một phần tử thế được chọn từ Ri, Rj, và Rk, hai phần tử thế được chọn từ các tổ hợp Ri và Rj, Ri và Rk, và Rj và Rk, hoặc ba phần tử thế Ri, Rj, và Rk;

mỗi Ri và Rj độc lập là nguyên tử halogen; và

Rk là C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{12}.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 9 đến 12, 16 đến 18, 20 và 22 đến 24, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là phenyl hoặc pyridinyl;

Rd là pyridinyl hoặc pyrimidinyl;

R^{12} được chọn từ morpholinyl, [N-((metoxy)etyl)-N-(metyl)amiono], và [N,N-dimetylamino].

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này, trong đó

Ar^1 là 4-(triflometyl)-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(4-triflometylpyrimidin-5-

yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-(triflometyl)-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-metylthiopyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyridin-3-yl)phenyl, 4-clo-2-(4-triflometylpyrimidin-5-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)phenyl, 4-clo-2-(6-triflometylpyrimidin-4-yl)phenyl, hoặc 4-clo-2-(2-xyanopyridin-4-yl)phenyl.

27. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

(3S)-3-tert-butyl-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[4-clo-2-(6-metylsulfanylpyridin-3-yl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

(3S)-3-tert-butyl-N-[2-(6-xyano-5-metylpyrimidin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]-1-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-4-hydroxy-2-metyl-6-oxo-3H-pyridazin-5-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-

yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit 4-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]butanoic;

axit 5-[2,3-[diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]pentanoic;

axit 6-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]hexanoic;

axit 7-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]heptanoic;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[(2S)-2-(metoxymetyl)pyrolidin-1-yl]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit (2S)-2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]butandioic;

axit 3-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]pentandioic;

6-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[metyl(oxetan-3-yl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-

yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-(2,3-diflo-4-(2-(metyl(oxetan-3-yl)amino)etoxy)benzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-(4-(3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropoxy)-2,3-diflobenzyl)-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-(4-(triflometyl)-2-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

6-[[2,3-diflo-4-[1-(2-metoxyetyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]metyl]-9-hydroxy-5-metyl-7-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-5,6-diazaspiro[3.5]non-8-en-8-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[4-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]-4-oxobutoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[metyl-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]amino]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-[2-[2-[2-metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]etoxy]etoxy]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit;

axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic; và

axit 2-[2-[2,3-diflo-4-[[10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-9-[[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]carbamoyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-7-yl]metyl]phenoxy]etylamino]etansulfonic

hoặc muối của chúng, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.

28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là 7-[[2,3-diflo-4-[2-[2-

metoxyetyl(metyl)amino]etoxy]phenyl]metyl]-10-hydroxy-6-metyl-8-oxo-N-[4-(triflometyl)-2-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]phenyl]-6,7-diazaspiro[4.5]dec-9-en-9-carboxamit, hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối này.