



(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)



1-0032035

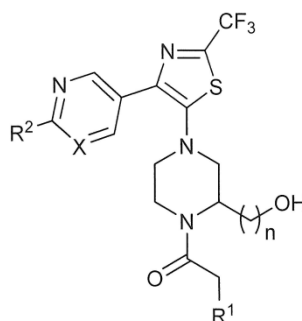
(51)⁸ C07D 417/14; A61K 31/427; A61P
37/00

(13) B

(21) 1-2017-03043 (22) 14/01/2016
(86) PCT/EP2016/050645 14/01/2016 (87) WO2016/113344 21/07/2016
(30) PCT/EP2015/050696 15/01/2015 EP
(45) 25/05/2022 410 (43) 27/11/2017 356A
(73) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland
(72) CAROFF, Eva (FR); MEYER, Emmanuel (CH).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HYDROXYALKYL-PIPERAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

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



Công thức (I)

trong đó n , X , R^1 và R^2 được mô tả trong phần mô tả, và các muối dược dụng của chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để dùng làm thuốc, đặc biệt là làm chất điều biến thụ thể CXCR3.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất hydroxyalkyl-piperazin có Công thức (I). Các hợp chất này là hữu hiệu để dùng làm dược phẩm. Sáng chế cũng đề cập đến các khía cạnh có liên quan, gồm các quy trình điều chế các hợp chất này và các dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có Công thức (I). Các hợp chất này là đặc biệt hữu hiệu để dùng làm các chất điều biến thụ thể CXCR3.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể chemokin là nhóm thụ thể liên kết G-protein (G-protein coupled receptor - GPCR) mà liên kết với ái lực cao với các phối tử chemokin peptit. Chức năng chính của các thụ thể chemokin là điều chỉnh quá trình vận chuyển bạch cầu đến các mô và cơ quan bạch huyết trong điều kiện bình thường cũng như khi viêm, nhưng cũng đã nhận thấy ảnh hưởng của một số thụ thể chemokin đến các tế bào không tạo huyết và tiền thân của chúng.

Thụ thể chemokin CXCR3 là thụ thể liên kết G-protein liên kết với các chemokin viêm CXCL9 (đầu tiên gọi là MIG, monokin được kích thích bởi interferon- γ [INF- γ]), CXCL10 (IP-10, protein kích thích được bằng INF- γ 10), và CXCL11 (I-TAC, chất hóa ứng động α tế bào T kích thích được bằng INF- γ). CXCR3 chủ yếu biểu hiện ở các tế bào lympho T hỗ trợ typ 1 (Th1) được kích hoạt, nhưng cũng có mặt ở các tế bào tiêu diệt tự nhiên, các đại thực bào, các tế bào đuôi gai và phân nhóm tế bào lympho B. Ba phối tử CXCR3 được biểu hiện chủ yếu khi viêm, mức biểu hiện ở mô khỏe mạnh là rất thấp. Các tế bào mà có thể biểu hiện các phối tử CXCR3, chẳng hạn như sau khi tiếp xúc với các xytokin viêm như interferon- γ hoặc TNF- α bao gồm các tế bào nền khác nhau như các tế bào nội mô, các nguyên bào sợi, các tế bào biểu mô, các tế bào sừng và gồm cả các tế bào tạo huyết như các đại thực bào và các bạch cầu đơn nhân to. Sự tương tác giữa CXCR3 và các phối tử của nó (dưới đây gọi là thân chính CXCR3) liên quan đến việc định hướng các tế bào mang thụ thể đến các vùng đặc hiệu trong cơ thể, đặc biệt là đến các vị trí viêm, tổn thương miễn dịch và loạn chức năng miễn dịch và cũng đi kèm với sự tổn thương mô, sự kích thích quá trình tế

bào chết theo chương trình, sự phát triển tế bào, và sự điều tiết quá trình tạo mạch máu. CXCR3 và các phối tử của nó được điều tiết tăng và biểu hiện ở mức cao trong các tình trạng bệnh lý khác nhau, gồm các rối loạn tự miễn dịch, chứng viêm, bệnh nhiễm khuẩn, chứng đào thải bộ phận ghép, chứng xơ hóa, bệnh thoái hóa thần kinh và bệnh ung thư.

Vai trò của thân chính CXCR3 trong các rối loạn tự miễn dịch được minh chứng bằng một vài biểu hiện lâm sàng và tiền lâm sàng. Các rối loạn tự miễn dịch mà những kết quả phân tích mô của các tổn thương viêm hoặc mức huyết thanh của bệnh nhân cho thấy mức phối tử CXCR3 tăng cao hoặc số lượng tế bào dương tính với CXCR3 tăng bao gồm chứng viêm đa khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis - RA), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE), chứng viêm thận lupus, bệnh xơ cứng rải rác (multiple sclerosis - MS), bệnh viêm ruột mãn tính (inflammatory bowel disease - IBD; gồm cả bệnh Crohn và chứng viêm loét đại tràng), và bệnh đái tháo đường typ I (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 310). Sự biểu hiện của các phối tử CXCR3 là rất thấp ở mô khỏe mạnh, những bằng chứng tương ứng nêu trên rõ ràng cho thấy vai trò của CXCR3 trong các bệnh tự miễn dịch ở người.

Những mẫu bệnh phẩm tiền lâm sàng được thực hiện trên chuột nhắt khuyết CXCR3, chuột nhắt khuyết một trong số các phối tử CXCR3 hoặc sử dụng các kháng thể để bất hoạt chức năng của CXCR3 hoặc một trong số các phối tử của nó cũng minh chứng thêm cho vai trò của thân chính CXCR3 trong bệnh lý miễn dịch. Chẳng hạn, đã thấy rằng chuột nhắt khuyết CXCR3 hoặc phối tử CXCR3 CXCL9 có mức bệnh lý thấp ở mẫu viêm thận lupus (Menke, J. *et al. J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 1177). Ở một mẫu động vật mắc dạng khác của chứng viêm thận, viêm bàng quang kẽ, việc dùng kháng thể để bất hoạt chức năng của CXCL10 đã cho thấy làm giảm mức bệnh lý viêm bàng quang do xyclophosphamit gây ra (Sakthivel, S. K. *et al. J Immune Based Ther Vaccines* 2008, 6, 6). Tương tự, việc làm bất hoạt chức năng của CXCL10 bằng kháng thể đã làm giảm mức bệnh lý ở mẫu chuột cống mắc chứng viêm đa khớp dạng thấp (Mohan, K. & Issekutz, T. B. *J Immunol* 2007, 179, 8463). Tương tự, ở mẫu

chuột mắc bệnh viêm ruột mãn tính, việc làm bất hoạt chức năng của CXCL10 bằng kháng thể có thể ngăn việc mắc bệnh trong một quá trình điều trị (Singh, U. P. *et al.* J Interferon Cytokine Res 2008, 28, 31). Hơn nữa, những thử nghiệm được thực hiện trên mô từ chuột nhất khuyết CXCR3 cho thấy vai trò của CXCR3 trong bệnh ruột nhạy cảm gluten, một loại rối loạn tự miễn dịch khác (Lammers, K. M. *et al.* Gastroenterology 2008, 135, 194).

Các bệnh viêm mà đi kèm với sự biểu hiện ở mức cao của thân chính CXCR3 gồm rối loạn phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disorder - COPD), bệnh hen, bệnh sáo, chứng vữa xơ động mạch và chứng viêm cơ tim (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620).

Có một nghiên cứu đã cho thấy rằng số lượng các tế bào dương tính với CXCR3 tăng lên ở phổi của những người hút thuốc mắc COPD so với những đối tượng khỏe mạnh và có hoạt tính miễn dịch đối với phối tử CXCR3 CXCL10 ở biểu mô tiểu phế quản của những người hút thuốc mắc COPD nhưng không có hoạt tính miễn dịch ở biểu mô tiểu phế quản của những đối tượng đối chứng hút hoặc không hút thuốc (Saetta, M. *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 1404). Những thông tin này cho thấy rằng thân chính CXCR3 có thể liên quan đến sự xuất hiện tế bào miễn dịch ở những đường khí đạo ngoại vi của người hút thuốc mắc COPD. Phù hợp với những kết quả nghiên cứu này, một nghiên cứu tiền lâm sàng COPD cho thấy sự thuyên giảm chứng viêm phổi cấp tính do hút thuốc ở chuột nhất khuyết CXCR3 (Nie, L. *et al.* Respir Res 2008, 9, 82).

Trong một điều tra nghiên cứu về chứng vữa xơ động mạch, đã thấy sự biểu hiện của CXCR3 ở tất cả các tế bào T trong các tổn thương vữa xơ động mạch ở người. Tất cả các phối tử CXCR3 CXCL9, CXCL10 và CXCL11 đều được tìm thấy ở các tế bào nội mô và cơ trơn đi kèm với các tổn thương này, cho thấy rằng chúng liên quan đến sự xuất hiện và lưu giữ các tế bào dương tính với CXCR3, đặc biệt là các tế bào lympho T được kích hoạt, quan sát thấy ở các tổn thương thành mạch trong quá trình tạo vữa mạch (Mach, F. *et al.* J Clin Invest 1999, 104, 1041).

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng minh chứng thêm cho vai trò của CXCR3 trong việc phát triển vữa xơ động mạch. Việc loại bỏ gen CXCR3 ở chuột nhất thiếu ApoE dẫn đến làm giảm đáng kể sự phát triển tổn thương vữa xơ động mạch những động mạch chủ bụng (Veillard, N. R. *et al.* Circulation 2005, 112, 870).

Vai trò then chốt của thân chính CXCR3 cũng đã được nhận biết trong những phản ứng đào thải sau khi cấy ghép các bộ phận và cấy ghép tủy xương liên quan đến độc tính (Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620). Về mặt tiền lâm sàng, chuột nhất khuyết CXCR3 có sự kháng lại đáng kể việc đào thải cấy ghép dị genotyp (Hancock, W. W. *et al.* J Exp Med 2000, 192, 1515).

Nồng độ phối tử CXCR3 huyết tương cũng tương ứng rõ ràng với những bệnh lý gan khác nhau, gồm cả bệnh xơ gan và chứng xơ hóa ở người (Tacke, F., *et al.* Liver Int 2011, 31, 840).

Trong lĩnh vực ung thư, người ta cho rằng việc làm bất hoạt thân chính CXCR3 giúp hạn chế sự di căn các tế bào ung thư. Chẳng hạn như, việc dùng chất đối kháng thụ thể CXCR3 phân tử nhỏ AMG487 có thể hạn chế sự di căn các tế bào khối u đến phổi (Pradelli, E. *et al.* Int J Cancer 2009, 125, 2586). Chứng cứ về mặt chức năng của vai trò của CXCR3 trong việc điều tiết bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL) tế bào B đã được thông báo bởi Trentin và cộng sự (Trentin, L. *et al.* J Clin Invest 1999, 104, 115).

Trong hệ thần kinh trung ương, việc làm bất hoạt thân chính CXCR3 có thể có những tác dụng có lợi và ngăn ngừa bệnh thoái hóa thần kinh. Sự biểu hiện ở mức cao của CXCL10 ở CNS đã được xác nhận trong chứng thiếu máu cục bộ, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng rải rác (multiple sclerosis - MS), và bệnh viêm não - virus suy giảm miễn dịch người (human immunodeficiency virus - HIV). Ví dụ, những thử nghiệm ex vivo đã cho thấy rằng trong mô từ chuột nhất khuyết CXCR3 hoặc CXCL10, sự chết tế bào thần kinh giảm đi sau khi điều trị NMDA độc hại thần kinh so với mô từ chuột nhất kiểu hoang (van Weering, H. R. *et al.* Hippocampus 2011, 21, 220). Trong một thử nghiệm để nhận biết các phân tử giống thuốc mà có hoạt tính chống độc hại thần kinh để chữa bệnh thoái hóa thần kinh do đoạn HTT gây ra ở mẫu

bệnh phẩm Huntington, hai chất đối kháng thụ thể CXCR3 đã được nhận biết (Reinhart, P. H. *et al.* Neurobiol Dis 2011, 43, 248.)

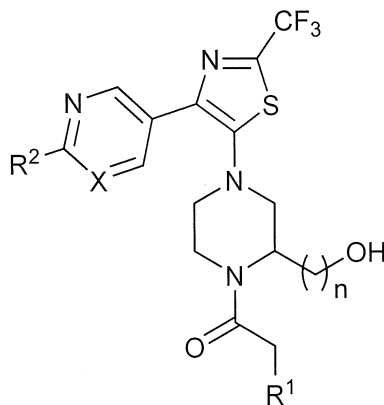
Các dẫn xuất 4-thiazolyl-piperidin dùng làm chất điều biến thụ thể CXCR3 đã được bộc lộ trong WO 2007/064553 và WO 2007/070433.

Các dẫn xuất 1-(piperazin-1-yl)-2-heteroaryl-etanon khác nhau dùng làm chất điều biến thụ thể CXCR3 đã được bộc lộ trong WO 2007/100610, WO 2010/126811, WO 2013/114332, WO 2015/011099, WO 2015/145322 và trong tài liệu (A. Prokopowicz et al., *Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists*, 244th ACS National Meeting, Philadelphia, US, August 19-23, 2012).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã thấy rằng các dẫn xuất hydroxyalkyl-piperazin có Công thức (I) là các chất điều biến CXCR3 tiềm năng mà có thể hữu dụng trong điều trị các bệnh mà được cải thiện hoặc duy trì thông qua thân chính CXCR3, gồm các rối loạn tự miễn dịch (ví dụ chứng viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột mãn tính, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, chứng viêm thận lupus, viêm bàng quang kẽ, bệnh ruột nhạy cảm gluten), các rối loạn viêm (ví dụ bệnh hen, COPD, chứng vữa xơ động mạch, chứng viêm cơ tim, bệnh saccoit), chứng đào thải bộ phận cấy ghép, chứng xơ hóa (ví dụ bệnh xơ gan), bệnh thoái hóa thần kinh và các tình trạng bệnh lý liên quan đến việc chết tế bào thần kinh (ví dụ bệnh Alzheimer, bệnh Huntington), và bệnh ung thư.

1) Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

R¹ là heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm hai vòng hoặc một vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh (ưu tiên là nitơ), và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁₋₄)alkyl; (C₃₋₆)xycloalkyl; (C₁₋₄)alkoxy; (C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl; (C₁₋₂)alkyl-carbonyl; hydroxy-(C₁₋₄)alkyl; halogen; (C₁₋₂)floalkyl; phenyl; và heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm một vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh (ưu tiên là oxy và nitơ), và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần bằng (C₁₋₄)alkyl; và

R² là (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁₋₄)alkoxy hoặc (C₁₋₂)floalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

Các định nghĩa được đưa ra ở đây nhằm áp dụng đồng nhất cho các hợp chất có Công thức (I), (I_{TA}), (I_{St1}) và (I_{St2}) như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24), và, với những thay đổi thích hợp, đồng nhất trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ trừ khi một định nghĩa được nêu rõ ràng theo cách khác đưa ra một định nghĩa rộng hơn hoặc hẹp hơn. Cũng cần hiểu rõ rằng định nghĩa hoặc định nghĩa được ưu tiên của một thuật ngữ xác định và có thể thay thế cho thuật ngữ tương ứng theo cách độc lập với (và phối hợp với) định nghĩa bất kỳ hoặc định nghĩa được ưu tiên của bất kỳ hoặc tất cả các thuật ngữ khác như được xác định trong bản mô tả này.

Các hợp chất có Công thức (I) như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24), có thể chứa một hoặc nhiều tâm lập thể hoặc tâm bất

đối, như một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối. Vì vậy, hợp chất có Công thức (I) có thể có mặt ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể hoặc ở dạng được làm giàu về mặt đồng phân lập thể, tốt hơn là ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể có thể được tách theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "được làm giàu", chẳng hạn khi được sử dụng trong ngữ cảnh chất đồng phân đối ảnh, được hiểu trong ngữ cảnh của sáng chế đặc biệt có nghĩa là chất đồng phân đối ảnh tương ứng này có mặt với tỷ lệ (độ tinh khiết được điều chỉnh nếu cần) ít nhất là 70:30, và đáng chú ý là ít nhất là 90:10 (độ tinh khiết được điều chỉnh là 70% / 90%) đối với các chất đồng phân đối ảnh khác tương ứng. Tốt hơn là thuật ngữ này dùng để chỉ chất đồng phân đối ảnh tương ứng về cơ bản tinh khiết. Thuật ngữ "về cơ bản", chẳng hạn khi được sử dụng trong thuật ngữ như "về cơ bản tinh khiết" được hiểu trong ngữ cảnh của sáng chế đặc biệt có nghĩa là chất đồng phân lập thể / chế phẩm / hợp chất v.v. tương ứng chứa một lượng ít nhất là 90, đặc biệt ít nhất là 95, và đáng chú ý ít nhất là 99 phần trăm trọng lượng của chất đồng phân lập thể / chế phẩm / hợp chất v.v. tương ứng ở dạng tinh khiết.

Thuật ngữ "halogen" được dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Trong trường hợp "halogen" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bằng "**R**¹", thì thuật ngữ "halogen" ưu tiên là flo hoặc clo, và ưu tiên hơn là flo.

Thuật ngữ "alkyl", được dùng độc lập hoặc kết hợp, được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no thẳng hoặc nhánh chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkyl" (cả x và y đều là số nguyên), được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C₁₋₄)alkyl chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₄)alkyl là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*.-butyl và *tert*.-butyl. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₃)alkyl là metyl, etyl, *n*-propyl và *iso*-propyl. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₂)alkyl là metyl và etyl. Trong trường hợp nhóm "(C_{x-y})alkyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi "**R**¹", thì thuật ngữ "(C_{x-y})alkyl" có nghĩa là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-

propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*.-butyl và *tert*.-butyl và ưu tiên là metyl, etyl, *iso*-propyl và *tert*.-butyl. Trong trường hợp nhóm "(C_{x-y})alkyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" mà bản thân nó là một phần tử thay thế của nhóm "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi "R¹" (hoặc trong trường hợp nhóm "(C_{x-y})alkyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi "R^{1A}"), thì thuật ngữ "(C_{x-y})alkyl" có nghĩa là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*.-butyl và *tert*.-butyl và ưu tiên là metyl. Trong trường hợp R^{1A} là "(C_{x-y})alkyl", thì thuật ngữ này có nghĩa là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*.-butyl và *tert*.-butyl; ưu tiên là metyl, etyl, *iso*-propyl và *tert*.-butyl; và ưu tiên hơn là metyl, etyl và *iso*-propyl. Trong trường hợp R^{1B} là "(C_{x-y})alkyl", thì thuật ngữ này có nghĩa là metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*.-butyl và *tert*.-butyl; ưu tiên là metyl và etyl; và ưu tiên hơn là metyl.

Thuật ngữ "alkoxy", được dùng độc lập hoặc kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkyl-O-, trong đó nhóm alkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkoxy" (cả x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa trên đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C₁₋₄)alkoxy là nhóm có công thức (C₁₋₄)alkyl-O-, trong đó thuật ngữ "(C₁₋₄)alkyl" có nghĩa như nêu trên. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₄)alkoxy là metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*.-butoxy và *tert*.-butoxy. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₂)alkoxy là metoxy và etoxy. Trong trường hợp nhóm "(C_{x-y})alkoxy" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi "R¹", thì thuật ngữ "(C_{x-y})alkoxy" có nghĩa là metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*.-butoxy và *tert*.-butoxy và ưu tiên là metoxy. Trong trường hợp R² là "(C_{x-y})alkoxy", thuật ngữ này có nghĩa là metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*.-butoxy và *tert*.-butoxy và ưu tiên là etoxy.

Thuật ngữ "hydroxy-(C₁₋₄)alkyl", được dùng độc lập hoặc kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây chứa từ một đến bốn nguyên tử cacbon, trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng hydroxy. Các ví dụ về nhóm này là hydroxy-metyl, 1-hydroxy-etyl, 2-hydroxy-etyl, 1-hydroxy-prop-1-yl, 2-hydroxy-prop-1-yl, 3-hydroxy-prop-1-yl, 1-hydroxy-prop-2-yl, 2-hydroxy-prop-2-yl,

1-hydroxy-but-1-yl, 2-hydroxy-but-1-yl, 3-hydroxy-but-1-yl, 4-hydroxy-but-1-yl, 1-hydroxy-but-2-yl, 2-hydroxy-but-2-yl, 3-hydroxy-but-2-yl, 4-hydroxy-but-2-yl, 1-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, và 2-hydroxy-1,1-dimethyl-et-1-yl. Trong trường hợp nhóm “hydroxy-(C₁₋₄)alkyl” là phần tử thay thế của “nhóm heteroaryl” được biểu thị bởi “**R**¹” (hoặc trong trường hợp “**R**^{1A}” là “hydroxy-(C₁₋₄)alkyl”), thuật ngữ “hydroxy-(C₁₋₄)alkyl” có nghĩa là hydroxymethyl, 1-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-ethyl, 1-hydroxy-prop-1-yl, 2-hydroxy-prop-1-yl, 3-hydroxy-prop-1-yl, 1-hydroxy-prop-2-yl, 2-hydroxy-prop-2-yl, 1-hydroxy-but-1-yl, 2-hydroxy-but-1-yl, 3-hydroxy-but-1-yl, 4-hydroxy-but-1-yl, 1-hydroxy-but-2-yl, 2-hydroxy-but-2-yl, 3-hydroxy-but-2-yl, 4-hydroxy-but-2-yl, 1-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, 3-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl, và 2-hydroxy-1,1-dimethyl-et-1-yl. Được ưu tiên là hydroxymethyl và 1-hydroxy-ethyl và được ưu tiên hơn là 1-hydroxy-ethyl.

Thuật ngữ “(C_{xa-ya})alkoxy-(C_{x-y})alkyl” (tất cả x, xa, y và ya đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon, trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng (C_{xa-ya})alkoxy như được định nghĩa trên đây chứa từ xa đến ya nguyên tử cacbon. Ví dụ “nhóm (C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl” được dùng để chỉ nhóm (C₁₋₂)alkyl như được định nghĩa trên đây chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon, trong đó một nguyên tử hydro được thay thế bằng (C₁₋₂)alkoxy như được định nghĩa trên đây chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm (C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl là metoxy-methyl, 1-metoxymethyl, 2-metoxymethyl, etoxymethyl, 1-etoxymethyl và 2-etoxymethyl. Trong trường hợp nhóm “(C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl” là phần tử thay thế của “nhóm heteroaryl” được biểu thị bởi “**R**¹” (hoặc trong trường hợp “**R**^{1A}” là “(C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl”), thuật ngữ “(C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl” có nghĩa là metoxymethyl, 1-metoxymethyl, 2-metoxymethyl, etoxymethyl, 1-etoxymethyl và 2-etoxymethyl và ưu tiên là metoxymethyl.

Thuật ngữ “floalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều (và có thể là tất cả) nguyên tử hydro được thay thế bằng flo. Thuật ngữ “(C_{x-y})floalkyl” (cả x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm floalkyl như được định nghĩa trên đây chứa từ x đến y

nguyên tử cacbon. Ví dụ, nhóm (C_{1-2}) floalkyl chứa một hoặc hai nguyên tử cacbon trong đó một đến năm nguyên tử hydro được thay bằng flo. Các ví dụ đại diện về nhóm (C_{1-2}) floalkyl là flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl. Trong trường hợp nhóm " (C_{x-y}) floalkyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi " R^1 " (hoặc trong trường hợp " R^{1A} " là " (C_{x-y}) floalkyl"), thuật ngữ " (C_{x-y}) floalkyl" ưu tiên là có nghĩa là flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl và ưu tiên hơn là diflometyl và triflometyl. Trong trường hợp R^2 là " (C_{x-y}) floalkyl", thuật ngữ này ưu tiên là có nghĩa là flometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl và ưu tiên hơn là triflometyl.

Thuật ngữ " (C_{x-y}) alkyl-cacbonyl" (cả x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon, nó gắn vào phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl. Ví dụ nhóm (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl chứa trong gốc alkyl một hoặc hai nguyên tử cacbon và gắn vào phần còn lại của phân tử qua nhóm cacbonyl. Các ví dụ về nhóm " (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl" là metyl-cacbonyl và etyl-cacbonyl. Trong trường hợp nhóm " (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi " R^1 " (hoặc trong trường hợp " R^{1A} " là " (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl"), thuật ngữ " (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl" có nghĩa là metyl-cacbonyl và etyl-cacbonyl và ưu tiên là metyl-cacbonyl (axetyl).

Thuật ngữ "xycloalkyl", được dùng độc lập hoặc kết hợp, được dùng để chỉ vòng cacbon no chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ " (C_{x-y}) xycloalkyl" (cả x và y đều là số nguyên), được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl như được xác định trước đây chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C_{3-6}) xycloalkyl chứa từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm (C_{3-6}) xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Trong trường hợp nhóm " (C_{3-6}) xycloalkyl" là phần tử thay thế của "nhóm heteroaryl" được biểu thị bởi " R^1 " (hoặc trong trường hợp " R^{1A} " là " (C_{3-6}) xycloalkyl"), thuật ngữ " (C_{3-6}) xycloalkyl" có nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, ưu tiên là xyclopropyl và xyclobutyl và ưu tiên hơn là

xyclopropyl. Trong trường hợp “**R**²” là “(C₃₋₆)xycloalkyl”, thuật ngữ này có nghĩa là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl và ưu tiên là xyclopropyl.

Thuật ngữ “heteroaryl”, được dùng độc lập hoặc kết hợp, được dùng để chỉ nhóm heteroaryl như được định nghĩa cụ thể và được thế hoặc không được thế như được định nghĩa cụ thể. Các ví dụ về nhóm “heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm hai vòng hoặc một vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh” là furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, xinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, và imidazopyridinyl. Trong trường hợp nhóm heteroaryl có một định nghĩa hẹp hơn, danh sách các ví dụ có thể là danh sách nêu trên nhưng loại trừ bớt để tương ứng với định nghĩa hẹp hơn này. Chẳng hạn, các ví dụ về “nhóm heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm một vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh” là furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, và triazinyl. Các ví dụ được ưu tiên về “nhóm heteroaryl” được biểu thị bởi “**R**¹” là pyrazolyl (đặc biệt là pyrazol-1-yl), triazolyl (đặc biệt là [1,2,4]triazol-1-yl), indolyl (đặc biệt là indol-1-yl), benzimidazolyl (đặc biệt là benzimidazol-1-yl) và imidazo[4,5-b]pyridinyl (đặc biệt là imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl) và ưu tiên nhất là [1,2,4]triazol-1-yl; nhóm heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế như được định nghĩa cụ thể; các ví dụ được ưu tiên về “nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế” được biểu thị bởi “**R**¹” là 3-metyl-pyrazol-1-yl, 3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-*tert.*-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-(1-hydroxy-etyl)-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-triflometyl-

[1,2,4]triazol-1-yl, 3-phenyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-(pyridin-2-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl, 5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3,5-dimethyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 3-ethyl-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 5-ethyl-3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl, 5-methoxy-indol-1-yl, 5-flo-indol-1-yl, benzimidazol-1-yl và imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl. Các ví dụ khác là 3-ethyl-pyrazol-1-yl và 3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl. Các ví dụ được ưu tiên về “nhóm heteroaryl” mà là phần tử thay thế của nhóm heteroaryl được biểu thị bởi “ R^1 ” (hoặc của “nhóm heteroaryl” được biểu thị bởi “ R^{1A} ”) là oxadiazolyl (đặc biệt là [1,2,4]oxadiazol-3-yl) và pyridinyl (đặc biệt là pyridin-2-yl); nhóm heteroaryl này có thể không được thế hoặc được thế như được định nghĩa cụ thể; các ví dụ được ưu tiên về “nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế” mà là phần tử thay thế của nhóm heteroaryl được biểu thị bởi “ R^1 ” (hoặc của “nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế” được biểu thị bởi “ R^{1A} ”) là 5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl và pyridin-2-yl.

2) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án 1), trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

X là N;

R^1 là heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm hai vòng hoặc một vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) xycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl; (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl; hydroxy- (C_{1-4}) alkyl; halogen; và (C_{1-2}) floalkyl; và

R^2 là (C_{3-6}) xycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

3) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án 1), trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

X là N;

R¹ là nhóm heteroaryl một vòng 5 cạnh chứa 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ độc lập được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁₋₄)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁₋₂)alkoxy-(C₁₋₂)alkyl, hydroxy-(C₁₋₄)alkyl và (C₁₋₂)floalkyl; hoặc vòng thơm hai vòng 9 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ không được thế hoặc được thế một lần bằng (C₁₋₄)alkoxy hoặc halogen; và

R² là (C₃₋₆)xycloalkyl, (C₁₋₄)alkoxy hoặc triflometyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

4) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 3), trong đó

n là số nguyên 1;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

5) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 3), trong đó

n là số nguyên 2;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

6) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó

R¹ là nhóm heteroaryl một vòng 5 cạnh chứa 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ độc lập được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C₁₋₄)alkyl, (C₃₋₆)xycloalkyl và (C₁₋₂)floalkyl;

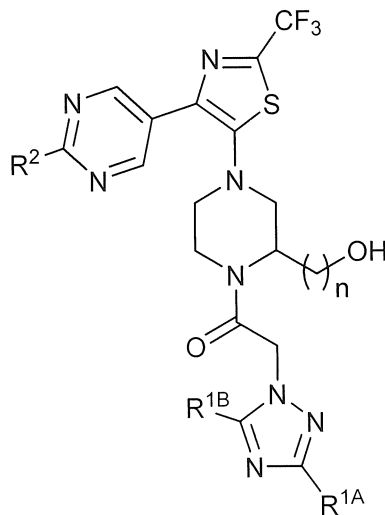
và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

7) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 6), trong đó

R^2 là triflometyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

8) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức (I) theo phương án 1), cũng là các hợp chất có công thức (I_{TA})



Công thức (I_{TA})

trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R^{1A} là hydro, (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-2}) floalkyl, phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm một vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh (ưu tiên là oxy và nitơ), và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần bằng (C_{1-4}) alkyl;

R^{1B} là hydro hoặc (C_{1-4}) alkyl; và

R^2 là (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

9) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án 8), trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{1-2}) floalkyl; và R^{1B} là hydro hoặc (C_{1-4}) alkyl; hoặc

R^{1A} là hydro và R^{1B} là (C_{1-4}) alkyl;

và

R^2 là (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

10) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án 8), trong đó

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{3-6}) cycloalkyl;

R^{1B} là hydro hoặc (C_{1-4}) alkyl; và

R^2 là cyclopropyl, etoxy hoặc triflometyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

11) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 10), trong đó

n là số nguyên 1;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

12) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 10), trong đó

n là số nguyên 2;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

13) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8), 9), 11) hoặc 12), trong đó

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

14) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8), 9), 11) hoặc 12), trong đó

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{3-6}) cycloalkyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

15) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 12), trong đó

R^{1A} là methyl, ethyl, *iso*-propyl hoặc cyclopropyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

16) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 15), trong đó

R^{1B} là hydro;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

17) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 15), trong đó

R^{1B} là methyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

18) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 8), 9) hoặc từ 11) đến 17), trong đó

R^2 là (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

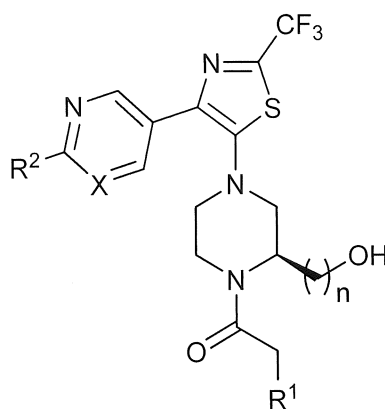
và đề cập đến muối (cụ thể là muối dược dụng) của các hợp chất này.

19) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I_{TA}) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8) đến 17), trong đó

R² là triflometyl;

và đề cập đến muối (cụ thể là muối dược dụng) của các hợp chất này.

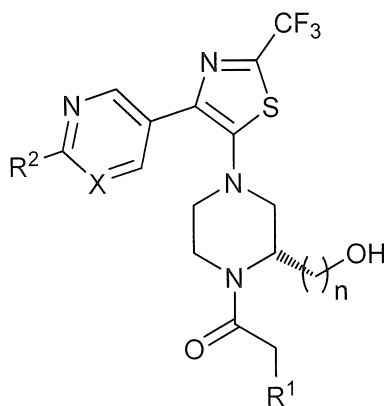
20) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 19), trong đó cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể là như được mô tả trong công thức (I_{St1})



(I_{St1})

và đề cập đến muối (cụ thể là muối dược dụng) của các hợp chất này.

21) Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 19), trong đó cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể là như được mô tả trong công thức (I_{St2})



(Ist2)

và đề cập đến muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

22) Ví dụ về hợp chất có Công thức (I) như được định nghĩa trong phương án 1) được chọn từ nhóm gồm:

2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-cyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl}-2-(3,5-dimethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-cyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymethyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3,5-dimethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-benzimidazol-1-yl-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-fluor-indol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-methoxy-indol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-methoxymethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-phenyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-[3-(1-hydroxy-etyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-etyl-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon; và

2-(3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

23) Các ví dụ khác về hợp chất có Công thức (I) như được định nghĩa trong phương án 1) được chọn từ nhóm gồm:

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

2-(3-ethyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

2-(3-ethyl-pyrazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon; và

2-(3-cyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-[(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl]-ethanon;

hoặc muối (cụ thể là muối được dụng) của các hợp chất này.

24) Theo đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức (I) như được xác định trong phương án 1), các hợp chất có Công thức (I_{TA}) như được xác định trong phương án 8), các hợp chất có Công thức (I_{St1}) như được xác định trong phương án 20), các hợp chất có Công thức (I_{St2}) như được xác định trong phương án 21), và đến các hợp chất mà được giới hạn thêm bởi các dấu hiệu của phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2) đến 7), từ 9) đến 19), 22) và 23), có xét đến sự phụ thuộc của chúng; và đến các muối được dụng của chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để dùng làm thuốc, đặc biệt là thuốc trong điều trị các rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng của thụ thể CXCR3 hoặc rối loạn chức năng của các phối tử truyền tín hiệu qua CXCR3, như đặc biệt là các rối loạn tự miễn dịch, các bệnh viêm, các bệnh truyền nhiễm, chứng đào thải bộ phận ghép, chứng xơ hóa, các rối loạn thoái hóa thần kinh và bệnh ung thư. Vì vậy, các phương án cụ thể dưới đây liên quan đến các hợp chất có Công thức (I), (I_{TA}), (I_{St1}) và (I_{St2}) có thể tồn tại và được dự định và được bộc lộ cụ thể ở đây ở dạng riêng biệt:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+1, 7+6+4+2+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 11+8+1, 11+9+8+1, 11+10+8+1, 12+8+1, 12+9+8+1, 12+10+8+1, 13+8+1, 13+9+8+1, 13+11+8+1, 13+11+9+8+1, 13+11+10+8+1, 13+12+8+1, 13+12+9+8+1, 13+12+10+8+1, 14+8+1, 14+9+8+1, 14+11+8+1, 14+11+9+8+1, 14+11+10+8+1, 14+12+8+1, 14+12+9+8+1, 14+12+10+8+1, 15+8+1, 15+9+8+1, 15+10+8+1, 15+11+8+1, 15+11+9+8+1, 15+11+10+8+1, 15+12+8+1, 15+12+9+8+1, 15+12+10+8+1, 16+8+1, 16+9+8+1, 16+10+8+1, 16+11+8+1, 16+11+9+8+1, 16+11+10+8+1, 16+12+8+1, 16+12+9+8+1, 16+12+10+8+1, 16+13+8+1, 16+13+9+8+1, 16+13+11+8+1, 16+13+11+9+8+1, 16+13+11+10+8+1, 16+13+12+8+1, 16+13+12+9+8+1, 16+13+12+10+8+1, 16+14+8+1, 16+14+9+8+1,

16+14+11+8+1, 16+14+11+9+8+1, 16+14+11+10+8+1, 16+14+12+8+1,
 16+14+12+9+8+1, 16+14+12+10+8+1, 16+15+8+1, 16+15+9+8+1, 16+15+10+8+1,
 16+15+11+8+1, 16+15+11+9+8+1, 16+15+11+10+8+1, 16+15+12+8+1,
 16+15+12+9+8+1, 16+15+12+10+8+1, 17+8+1, 17+9+8+1, 17+10+8+1, 17+11+8+1,
 17+11+9+8+1, 17+11+10+8+1, 17+12+8+1, 17+12+9+8+1, 17+12+10+8+1,
 17+13+8+1, 17+13+9+8+1, 17+13+11+8+1, 17+13+11+9+8+1, 17+13+11+10+8+1,
 17+13+12+8+1, 17+13+12+9+8+1, 17+13+12+10+8+1, 17+14+8+1, 17+14+9+8+1,
 17+14+11+8+1, 17+14+11+9+8+1, 17+14+11+10+8+1, 17+14+12+8+1,
 17+14+12+9+8+1, 17+14+12+10+8+1, 17+15+8+1, 17+15+9+8+1, 17+15+10+8+1,
 17+15+11+8+1, 17+15+11+9+8+1, 17+15+11+10+8+1, 17+15+12+8+1,
 17+15+12+9+8+1, 17+15+12+10+8+1, 18+8+1, 18+9+8+1, 18+11+8+1,
 18+11+9+8+1, 18+11+10+8+1, 18+12+8+1, 18+12+9+8+1, 18+12+10+8+1,
 18+13+8+1, 18+13+9+8+1, 18+13+11+8+1, 18+13+11+9+8+1, 18+13+11+10+8+1,
 18+13+12+8+1, 18+13+12+9+8+1, 18+13+12+10+8+1, 18+14+8+1, 18+14+9+8+1,
 18+14+11+8+1, 18+14+11+9+8+1, 18+14+11+10+8+1, 18+14+12+8+1,
 18+14+12+9+8+1, 18+14+12+10+8+1, 18+15+8+1, 18+15+9+8+1, 18+15+10+8+1,
 18+15+11+8+1, 18+15+11+9+8+1, 18+15+11+10+8+1, 18+15+12+8+1,
 18+15+12+9+8+1, 18+15+12+10+8+1, 18+16+8+1, 18+16+9+8+1, 18+16+10+8+1,
 18+16+11+8+1, 18+16+11+9+8+1, 18+16+11+10+8+1, 18+16+12+8+1,
 18+16+12+9+8+1, 18+16+12+10+8+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+9+8+1,
 18+16+13+11+8+1, 18+16+13+11+9+8+1, 18+16+13+11+10+8+1,
 18+16+13+12+8+1, 18+16+13+12+9+8+1, 18+16+13+12+10+8+1, 18+16+14+8+1,
 18+16+14+9+8+1, 18+16+14+11+8+1, 18+16+14+11+9+8+1,
 18+16+14+11+10+8+1, 18+16+14+12+8+1, 18+16+14+12+9+8+1,
 18+16+14+12+10+8+1, 18+16+15+8+1, 18+16+15+9+8+1, 18+16+15+10+8+1,
 18+16+15+11+8+1, 18+16+15+11+9+8+1, 18+16+15+11+10+8+1,
 18+16+15+12+8+1, 18+16+15+12+9+8+1, 18+16+15+12+10+8+1, 18+17+8+1,
 18+17+9+8+1, 18+17+10+8+1, 18+17+11+8+1, 18+17+11+9+8+1,
 18+17+11+10+8+1, 18+17+12+8+1, 18+17+12+9+8+1, 18+17+12+10+8+1,
 18+17+13+8+1, 18+17+13+9+8+1, 18+17+13+11+8+1, 18+17+13+11+9+8+1,
 18+17+13+11+10+8+1, 18+17+13+12+8+1, 18+17+13+12+9+8+1, 18+17+13+12+

10+8+1, 18+17+14+8+1, 18+17+14+9+8+1, 18+17+14+11+8+1,
 18+17+14+11+9+8+1, 18+17+14+11+10+8+1, 18+17+14+12+8+1,
 18+17+14+12+9+8+1, 18+17+14+12+10+8+1, 18+17+15+8+1, 18+17+15+9+8+1,
 18+17+15+10+8+1, 18+17+15+11+8+1, 18+17+15+11+9+8+1,
 18+17+15+11+10+8+1, 18+17+15+12+8+1, 18+17+15+12+9+8+1,
 18+17+15+12+10+8+1, 19+8+1, 19+9+8+1, 19+10+8+1, 19+11+8+1, 19+11+9+8+1,
 19+11+10+8+1, 19+12+8+1, 19+12+9+8+1, 19+12+10+8+1, 19+13+8+1,
 19+13+9+8+1, 19+13+11+8+1, 19+13+11+9+8+1, 19+13+11+10+8+1,
 19+13+12+8+1, 19+13+12+9+8+1, 19+13+12+10+8+1, 19+14+8+1, 19+14+9+8+1,
 19+14+11+8+1, 19+14+11+9+8+1, 19+14+11+10+8+1, 19+14+12+8+1,
 19+14+12+9+8+1, 19+14+12+10+8+1, 19+15+8+1, 19+15+9+8+1, 19+15+10+8+1,
 19+15+11+8+1, 19+15+11+9+8+1, 19+15+11+10+8+1, 19+15+12+8+1,
 19+15+12+9+8+1, 19+15+12+10+8+1, 19+16+8+1, 19+16+9+8+1, 19+16+10+8+1,
 19+16+11+8+1, 19+16+11+9+8+1, 19+16+11+10+8+1, 19+16+12+8+1,
 19+16+12+9+8+1, 19+16+12+10+8+1, 19+16+13+8+1, 19+16+13+9+8+1,
 19+16+13+11+8+1, 19+16+13+11+9+8+1, 19+16+13+11+10+8+1,
 19+16+13+12+8+1, 19+16+13+12+9+8+1, 19+16+13+12+10+8+1, 19+16+14+8+1,
 19+16+14+9+8+1, 19+16+14+11+8+1, 19+16+14+11+9+8+1,
 19+16+14+11+10+8+1, 19+16+14+12+8+1, 19+16+14+12+9+8+1,
 19+16+14+12+10+8+1, 19+16+15+8+1, 19+16+15+9+8+1, 19+16+15+10+8+1,
 19+16+15+11+8+1, 19+16+15+11+9+8+1, 19+16+15+11+10+8+1,
 19+16+15+12+8+1, 19+16+15+12+9+8+1, 19+16+15+12+10+8+1, 19+17+8+1,
 19+17+9+8+1, 19+17+10+8+1, 19+17+11+8+1, 19+17+11+9+8+1,
 19+17+11+10+8+1, 19+17+12+8+1, 19+17+12+9+8+1, 19+17+12+10+8+1,
 19+17+13+8+1, 19+17+13+9+8+1, 19+17+13+11+8+1, 19+17+13+11+9+8+1,
 19+17+13+11+10+8+1, 19+17+13+12+8+1, 19+17+13+12+9+8+1,
 19+17+13+12+10+8+1, 19+17+14+8+1, 19+17+14+9+8+1, 19+17+14+11+8+1,
 19+17+14+11+9+8+1, 19+17+14+11+10+8+1, 19+17+14+12+8+1,
 19+17+14+12+9+8+1, 19+17+14+12+10+8+1, 19+17+15+8+1, 19+17+15+9+8+1,
 19+17+15+10+8+1, 19+17+15+11+8+1, 19+17+15+11+9+8+1,
 19+17+15+11+10+8+1, 19+17+15+12+8+1, 19+17+15+12+9+8+1,

19+17+15+12+10+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+4+3+1,
 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 20+6+1, 20+6+2+1, 20+6+3+1, 20+6+4+1,
 20+6+4+2+1, 20+6+4+3+1, 20+6+5+1, 20+6+5+2+1, 20+6+5+3+1, 20+7+1,
 20+7+2+1, 20+7+3+1, 20+7+4+1, 20+7+4+2+1, 20+7+4+3+1, 20+7+5+1,
 20+7+5+2+1, 20+7+5+3+1, 20+7+6+1, 20+7+6+2+1, 20+7+6+3+1, 20+7+6+4+1,
 20+7+6+4+2+1, 20+7+6+4+3+1, 20+7+6+5+1, 20+7+6+5+2+1, 20+7+6+5+3+1,
 20+8+1, 20+9+8+1, 20+10+8+1, 20+11+8+1, 20+11+9+8+1, 20+11+10+8+1,
 20+12+8+1, 20+12+9+8+1, 20+12+10+8+1, 20+13+8+1, 20+13+9+8+1,
 20+13+11+8+1, 20+13+11+9+8+1, 20+13+11+10+8+1, 20+13+12+8+1,
 20+13+12+9+8+1, 20+13+12+10+8+1, 20+14+8+1, 20+14+9+8+1, 20+14+11+8+1,
 20+14+11+9+8+1, 20+14+11+10+8+1, 20+14+12+8+1, 20+14+12+9+8+1,
 20+14+12+10+8+1, 20+15+8+1, 20+15+9+8+1, 20+15+10+8+1, 20+15+11+8+1,
 20+15+11+9+8+1, 20+15+11+10+8+1, 20+15+12+8+1, 20+15+12+9+8+1,
 20+15+12+10+8+1, 20+16+8+1, 20+16+9+8+1, 20+16+10+8+1, 20+16+11+8+1,
 20+16+11+9+8+1, 20+16+11+10+8+1, 20+16+12+8+1, 20+16+12+9+8+1,
 20+16+12+10+8+1, 20+16+13+8+1, 20+16+13+9+8+1, 20+16+13+11+8+1,
 20+16+13+11+9+8+1, 20+16+13+11+10+8+1, 20+16+13+12+8+1,
 20+16+13+12+9+8+1, 20+16+13+12+10+8+1, 20+16+14+8+1, 20+16+14+9+8+1,
 20+16+14+11+8+1, 20+16+14+11+9+8+1, 20+16+14+11+10+8+1,
 20+16+14+12+8+1, 20+16+14+12+9+8+1, 20+16+14+12+10+8+1, 20+16+15+8+1,
 20+16+15+9+8+1, 20+16+15+10+8+1, 20+16+15+11+8+1, 20+16+15+11+9+8+1,
 20+16+15+11+10+8+1, 20+16+15+12+8+1, 20+16+15+12+9+8+1,
 20+16+15+12+10+8+1, 20+17+8+1, 20+17+9+8+1, 20+17+10+8+1, 20+17+11+8+1,
 20+17+11+9+8+1, 20+17+11+10+8+1, 20+17+12+8+1, 20+17+12+9+8+1,
 20+17+12+10+8+1, 20+17+13+8+1, 20+17+13+9+8+1, 20+17+13+11+8+1,
 20+17+13+11+9+8+1, 20+17+13+11+10+8+1, 20+17+13+12+8+1,
 20+17+13+12+9+8+1, 20+17+13+12+10+8+1, 20+17+14+8+1, 20+17+14+9+8+1,
 20+17+14+11+8+1, 20+17+14+11+9+8+1, 20+17+14+11+10+8+1,
 20+17+14+12+8+1, 20+17+14+12+9+8+1, 20+17+14+12+10+8+1, 20+17+15+8+1,
 20+17+15+9+8+1, 20+17+15+10+8+1, 20+17+15+11+8+1, 20+17+15+11+9+8+1,
 20+17+15+11+10+8+1, 20+17+15+12+8+1, 20+17+15+12+9+8+1, 20+17+15+12+

$10+8+1$, $20+18+8+1$, $20+18+9+8+1$, $20+18+11+8+1$, $20+18+11+9+8+1$,
 $20+18+11+10+8+1$, $20+18+12+8+1$, $20+18+12+9+8+1$, $20+18+12+10+8+1$,
 $20+18+13+8+1$, $20+18+13+9+8+1$, $20+18+13+11+8+1$, $20+18+13+11+9+8+1$,
 $20+18+13+11+10+8+1$, $20+18+13+12+8+1$, $20+18+13+12+9+8+1$,
 $20+18+13+12+10+8+1$, $20+18+14+8+1$, $20+18+14+9+8+1$, $20+18+14+11+8+1$,
 $20+18+14+11+9+8+1$, $20+18+14+11+10+8+1$, $20+18+14+12+8+1$,
 $20+18+14+12+9+8+1$, $20+18+14+12+10+8+1$, $20+18+15+8+1$, $20+18+15+9+8+1$,
 $20+18+15+10+8+1$, $20+18+15+11+8+1$, $20+18+15+11+9+8+1$,
 $20+18+15+11+10+8+1$, $20+18+15+12+8+1$, $20+18+15+12+9+8+1$,
 $20+18+15+12+10+8+1$, $20+18+16+8+1$, $20+18+16+9+8+1$, $20+18+16+10+8+1$,
 $20+18+16+11+8+1$, $20+18+16+11+9+8+1$, $20+18+16+11+10+8+1$,
 $20+18+16+12+8+1$, $20+18+16+12+9+8+1$, $20+18+16+12+10+8+1$,
 $20+18+16+13+8+1$, $20+18+16+13+9+8+1$, $20+18+16+13+11+8+1$, $20+18+16+13+11+9+8+1$,
 $20+18+16+13+11+10+8+1$, $20+18+16+13+12+8+1$,
 $20+18+16+13+12+9+8+1$, $20+18+16+13+12+10+8+1$, $20+18+16+14+8+1$,
 $20+18+16+14+9+8+1$, $20+18+16+14+11+8+1$, $20+18+16+14+11+9+8+1$,
 $20+18+16+14+11+10+8+1$, $20+18+16+14+12+8+1$, $20+18+16+14+12+9+8+1$,
 $20+18+16+14+12+10+8+1$, $20+18+16+15+8+1$, $20+18+16+15+9+8+1$,
 $20+18+16+15+10+8+1$, $20+18+16+15+11+8+1$, $20+18+16+15+11+9+8+1$,
 $20+18+16+15+11+10+8+1$, $20+18+16+15+12+8+1$, $20+18+16+15+12+9+8+1$,
 $20+18+16+15+12+10+8+1$, $20+18+17+8+1$, $20+18+17+9+8+1$, $20+18+17+10+8+1$,
 $20+18+17+11+8+1$, $20+18+17+11+9+8+1$, $20+18+17+11+10+8+1$,
 $20+18+17+12+8+1$, $20+18+17+12+9+8+1$, $20+18+17+12+10+8+1$,
 $20+18+17+13+8+1$, $20+18+17+13+9+8+1$, $20+18+17+13+11+8+1$,
 $20+18+17+13+11+9+8+1$, $20+18+17+13+11+10+8+1$, $20+18+17+13+12+8+1$,
 $20+18+17+13+12+9+8+1$, $20+18+17+13+12+10+8+1$, $20+18+17+14+8+1$,
 $20+18+17+14+9+8+1$, $20+18+17+14+11+8+1$, $20+18+17+14+11+9+8+1$,
 $20+18+17+14+11+10+8+1$, $20+18+17+14+12+8+1$, $20+18+17+14+12+9+8+1$,
 $20+18+17+14+12+10+8+1$, $20+18+17+15+8+1$, $20+18+17+15+9+8+1$,
 $20+18+17+15+10+8+1$, $20+18+17+15+11+8+1$, $20+18+17+15+11+9+8+1$,
 $20+18+17+15+11+10+8+1$, $20+18+17+15+12+8+1$, $20+18+17+15+12+9+8+1$,

20+18+17+15+12+10+8+1, 20+19+8+1, 20+19+9+8+1, 20+19+10+8+1,
 20+19+11+8+1, 20+19+11+9+8+1, 20+19+11+10+8+1, 20+19+12+8+1,
 20+19+12+9+8+1, 20+19+12+10+8+1, 20+19+13+8+1, 20+19+13+9+8+1,
 20+19+13+11+8+1, 20+19+13+11+9+8+1, 20+19+13+11+10+8+1,
 20+19+13+12+8+1, 20+19+13+12+9+8+1, 20+19+13+12+10+8+1, 20+19+14+8+1,
 20+19+14+9+8+1, 20+19+14+11+8+1, 20+19+14+11+9+8+1,
 20+19+14+11+10+8+1, 20+19+14+12+8+1, 20+19+14+12+9+8+1,
 20+19+14+12+10+8+1, 20+19+15+8+1, 20+19+15+9+8+1, 20+19+15+10+8+1,
 20+19+15+11+8+1, 20+19+15+11+9+8+1, 20+19+15+11+10+8+1,
 20+19+15+12+8+1, 20+19+15+12+9+8+1, 20+19+15+12+10+8+1, 20+19+16+8+1,
 20+19+16+9+8+1, 20+19+16+10+8+1, 20+19+16+11+8+1, 20+19+16+11+9+8+1,
 20+19+16+11+10+8+1, 20+19+16+12+8+1, 20+19+16+12+9+8+1,
 20+19+16+12+10+8+1, 20+19+16+13+8+1, 20+19+16+13+9+8+1,
 20+19+16+13+11+8+1, 20+19+16+13+11+9+8+1, 20+19+16+13+11+10+8+1,
 20+19+16+13+12+8+1, 20+19+16+13+12+9+8+1, 20+19+16+13+12+10+8+1,
 20+19+16+14+8+1, 20+19+16+14+9+8+1, 20+19+16+14+11+8+1,
 20+19+16+14+11+9+8+1, 20+19+16+14+11+10+8+1, 20+19+16+14+12+8+1,
 20+19+16+14+12+9+8+1, 20+19+16+14+12+10+8+1, 20+19+16+15+8+1,
 20+19+16+15+9+8+1, 20+19+16+15+10+8+1, 20+19+16+15+11+8+1,
 20+19+16+15+11+9+8+1, 20+19+16+15+11+10+8+1, 20+19+16+15+12+8+1,
 20+19+16+15+12+9+8+1, 20+19+16+15+12+10+8+1, 20+19+17+8+1,
 20+19+17+9+8+1, 20+19+17+10+8+1, 20+19+17+11+8+1, 20+19+17+11+9+8+1,
 20+19+17+11+10+8+1, 20+19+17+12+8+1, 20+19+17+12+9+8+1,
 20+19+17+12+10+8+1, 20+19+17+13+8+1, 20+19+17+13+9+8+1,
 20+19+17+13+11+8+1, 20+19+17+13+11+9+8+1, 20+19+17+13+11+10+8+1,
 20+19+17+13+12+8+1, 20+19+17+13+12+9+8+1, 20+19+17+13+12+10+8+1,
 20+19+17+14+8+1, 20+19+17+14+9+8+1, 20+19+17+14+11+8+1,
 20+19+17+14+11+9+8+1, 20+19+17+14+11+10+8+1, 20+19+17+14+12+8+1,
 20+19+17+14+12+9+8+1, 20+19+17+14+12+10+8+1, 20+19+17+15+8+1,
 20+19+17+15+9+8+1, 20+19+17+15+10+8+1, 20+19+17+15+11+8+1,
 20+19+17+15+11+9+8+1, 20+19+17+15+11+10+8+1, 20+19+17+15+12+8+1,

20+19+17+15+12+9+8+1, 20+19+17+15+12+10+8+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1,
 21+4+1, 21+4+2+1, 21+4+3+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+3+1, 21+6+1, 21+6+2+1,
 21+6+3+1, 21+6+4+1, 21+6+4+2+1, 21+6+4+3+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1,
 21+6+5+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1, 21+7+4+1, 21+7+4+2+1, 21+7+4+3+1,
 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+1, 21+7+6+2+1, 21+7+6+3+1,
 21+7+6+4+1, 21+7+6+4+2+1, 21+7+6+4+3+1, 21+7+6+5+1, 21+7+6+5+2+1,
 21+7+6+5+3+1, 21+8+1, 21+9+8+1, 21+10+8+1, 21+11+8+1, 21+11+9+8+1,
 21+11+10+8+1, 21+12+8+1, 21+12+9+8+1, 21+12+10+8+1, 21+13+8+1,
 21+13+9+8+1, 21+13+11+8+1, 21+13+11+9+8+1, 21+13+11+10+8+1,
 21+13+12+8+1, 21+13+12+9+8+1, 21+13+12+10+8+1, 21+14+8+1, 21+14+9+8+1,
 21+14+11+8+1, 21+14+11+9+8+1, 21+14+11+10+8+1, 21+14+12+8+1,
 21+14+12+9+8+1, 21+14+12+10+8+1, 21+15+8+1, 21+15+9+8+1, 21+15+10+8+1,
 21+15+11+8+1, 21+15+11+9+8+1, 21+15+11+10+8+1, 21+15+12+8+1,
 21+15+12+9+8+1, 21+15+12+10+8+1, 21+16+8+1, 21+16+9+8+1, 21+16+10+8+1,
 21+16+11+8+1, 21+16+11+9+8+1, 21+16+11+10+8+1, 21+16+12+8+1,
 21+16+12+9+8+1, 21+16+12+10+8+1, 21+16+13+8+1, 21+16+13+9+8+1,
 21+16+13+11+8+1, 21+16+13+11+9+8+1, 21+16+13+11+10+8+1,
 21+16+13+12+8+1, 21+16+13+12+9+8+1, 21+16+13+12+10+8+1, 21+16+14+8+1,
 21+16+14+9+8+1, 21+16+14+11+8+1, 21+16+14+11+9+8+1,
 21+16+14+11+10+8+1, 21+16+14+12+8+1, 21+16+14+12+9+8+1,
 21+16+14+12+10+8+1, 21+16+15+8+1, 21+16+15+9+8+1, 21+16+15+10+8+1,
 21+16+15+11+8+1, 21+16+15+11+9+8+1, 21+16+15+11+10+8+1,
 21+16+15+12+8+1, 21+16+15+12+9+8+1, 21+16+15+12+10+8+1, 21+17+8+1,
 21+17+9+8+1, 21+17+10+8+1, 21+17+11+8+1, 21+17+11+9+8+1,
 21+17+11+10+8+1, 21+17+12+8+1, 21+17+12+9+8+1, 21+17+12+10+8+1,
 21+17+13+8+1, 21+17+13+9+8+1, 21+17+13+11+8+1, 21+17+13+11+9+8+1,
 21+17+13+11+10+8+1, 21+17+13+12+8+1, 21+17+13+12+9+8+1,
 21+17+13+12+10+8+1, 21+17+14+8+1, 21+17+14+9+8+1, 21+17+14+11+8+1,
 21+17+14+11+9+8+1, 21+17+14+11+10+8+1, 21+17+14+12+8+1,
 21+17+14+12+9+8+1, 21+17+14+12+10+8+1, 21+17+15+8+1, 21+17+15+9+8+1,
 21+17+15+10+8+1, 21+17+15+11+8+1, 21+17+15+11+9+8+1,

$21+17+15+11+10+8+1,$ $21+17+15+12+8+1,$ $21+17+15+12+9+8+1,$
 $21+17+15+12+10+8+1,$ $21+18+8+1,$ $21+18+9+8+1,$ $21+18+11+8+1,$
 $21+18+11+9+8+1,$ $21+18+11+10+8+1,$ $21+18+12+8+1,$ $21+18+12+9+8+1,$
 $21+18+12+10+8+1,$ $21+18+13+8+1,$ $21+18+13+9+8+1,$ $21+18+13+11+8+1,$
 $21+18+13+11+9+8+1,$ $21+18+13+11+10+8+1,$ $21+18+13+12+8+1,$
 $21+18+13+12+9+8+1,$ $21+18+13+12+10+8+1,$ $21+18+14+8+1,$ $21+18+14+9+8+1,$
 $21+18+14+11+8+1,$ $21+18+14+11+9+8+1,$ $21+18+14+11+10+8+1,$
 $21+18+14+12+8+1,$ $21+18+14+12+9+8+1,$ $21+18+14+12+10+8+1,$ $21+18+15+8+1,$
 $21+18+15+9+8+1,$ $21+18+15+10+8+1,$ $21+18+15+11+8+1,$ $21+18+15+11+9+8+1,$
 $21+18+15+11+10+8+1,$ $21+18+15+12+8+1,$ $21+18+15+12+9+8+1,$
 $21+18+15+12+10+8+1,$ $21+18+16+8+1,$ $21+18+16+9+8+1,$ $21+18+16+10+8+1,$
 $21+18+16+11+8+1,$ $21+18+16+11+9+8+1,$ $21+18+16+11+10+8+1,$
 $21+18+16+12+8+1,$ $21+18+16+12+9+8+1,$ $21+18+16+12+10+8+1,$
 $21+18+16+13+8+1,$ $21+18+16+13+9+8+1,$ $21+18+16+13+11+8+1,$
 $21+18+16+13+11+9+8+1,$ $21+18+16+13+11+10+8+1,$ $21+18+16+13+12+8+1,$
 $21+18+16+13+12+9+8+1,$ $21+18+16+13+12+10+8+1,$ $21+18+16+14+8+1,$
 $21+18+16+14+9+8+1,$ $21+18+16+14+11+8+1,$ $21+18+16+14+11+9+8+1,$
 $21+18+16+14+11+10+8+1,$ $21+18+16+14+12+8+1,$ $21+18+16+14+12+9+8+1,$
 $21+18+16+14+12+10+8+1,$ $21+18+16+15+8+1,$ $21+18+16+15+9+8+1,$
 $21+18+16+15+10+8+1,$ $21+18+16+15+11+8+1,$ $21+18+16+15+11+9+8+1,$
 $21+18+16+15+11+10+8+1,$ $21+18+16+15+12+8+1,$ $21+18+16+15+12+9+8+1,$
 $21+18+16+15+12+10+8+1,$ $21+18+17+8+1,$ $21+18+17+9+8+1,$ $21+18+17+10+8+1,$
 $21+18+17+11+8+1,$ $21+18+17+11+9+8+1,$ $21+18+17+11+10+8+1,$
 $21+18+17+12+8+1,$ $21+18+17+12+9+8+1,$ $21+18+17+12+10+8+1,$
 $21+18+17+13+8+1,$ $21+18+17+13+9+8+1,$ $21+18+17+13+11+8+1,$
 $21+18+17+13+11+9+8+1,$ $21+18+17+13+11+10+8+1,$ $21+18+17+13+12+8+1,$
 $21+18+17+13+12+9+8+1,$ $21+18+17+13+12+10+8+1,$ $21+18+17+14+8+1,$
 $21+18+17+14+9+8+1,$ $21+18+17+14+11+8+1,$ $21+18+17+14+11+9+8+1,$
 $21+18+17+14+11+10+8+1,$ $21+18+17+14+12+8+1,$ $21+18+17+14+12+9+8+1,$
 $21+18+17+14+12+10+8+1,$ $21+18+17+15+8+1,$ $21+18+17+15+9+8+1,$
 $21+18+17+15+10+8+1,$ $21+18+17+15+11+8+1,$ $21+18+17+15+11+9+8+1,$

$21+18+17+15+11+10+8+1$, $21+18+17+15+12+8+1$, $21+18+17+15+12+9+8+1$,
 $21+18+17+15+12+10+8+1$, $21+19+8+1$, $21+19+9+8+1$, $21+19+10+8+1$,
 $21+19+11+8+1$, $21+19+11+9+8+1$, $21+19+11+10+8+1$, $21+19+12+8+1$,
 $21+19+12+9+8+1$, $21+19+12+10+8+1$, $21+19+13+8+1$, $21+19+13+9+8+1$,
 $21+19+13+11+8+1$, $21+19+13+11+9+8+1$, $21+19+13+11+10+8+1$,
 $21+19+13+12+8+1$, $21+19+13+12+9+8+1$, $21+19+13+12+10+8+1$, $21+19+14+8+1$,
 $21+19+14+9+8+1$, $21+19+14+11+8+1$, $21+19+14+11+9+8+1$,
 $21+19+14+11+10+8+1$, $21+19+14+12+8+1$, $21+19+14+12+9+8+1$,
 $21+19+14+12+10+8+1$, $21+19+15+8+1$, $21+19+15+9+8+1$, $21+19+15+10+8+1$,
 $21+19+15+11+8+1$, $21+19+15+11+9+8+1$, $21+19+15+11+10+8+1$,
 $21+19+15+12+8+1$, $21+19+15+12+9+8+1$, $21+19+15+12+10+8+1$, $21+19+16+8+1$,
 $21+19+16+9+8+1$, $21+19+16+10+8+1$, $21+19+16+11+8+1$, $21+19+16+11+9+8+1$,
 $21+19+16+11+10+8+1$, $21+19+16+12+8+1$, $21+19+16+12+9+8+1$,
 $21+19+16+12+10+8+1$, $21+19+16+13+8+1$, $21+19+16+13+9+8+1$,
 $21+19+16+13+11+8+1$, $21+19+16+13+11+9+8+1$, $21+19+16+13+11+10+8+1$,
 $21+19+16+13+12+8+1$, $21+19+16+13+12+9+8+1$, $21+19+16+13+12+10+8+1$,
 $21+19+16+14+8+1$, $21+19+16+14+9+8+1$, $21+19+16+14+11+8+1$,
 $21+19+16+14+11+9+8+1$, $21+19+16+14+11+10+8+1$, $21+19+16+14+12+8+1$,
 $21+19+16+14+12+9+8+1$, $21+19+16+14+12+10+8+1$, $21+19+16+15+8+1$,
 $21+19+16+15+9+8+1$, $21+19+16+15+10+8+1$, $21+19+16+15+11+8+1$,
 $21+19+16+15+11+9+8+1$, $21+19+16+15+11+10+8+1$, $21+19+16+15+12+8+1$,
 $21+19+16+15+12+9+8+1$, $21+19+16+15+12+10+8+1$, $21+19+17+8+1$,
 $21+19+17+9+8+1$, $21+19+17+10+8+1$, $21+19+17+11+8+1$, $21+19+17+11+9+8+1$,
 $21+19+17+11+10+8+1$, $21+19+17+12+8+1$, $21+19+17+12+9+8+1$,
 $21+19+17+12+10+8+1$, $21+19+17+13+8+1$, $21+19+17+13+9+8+1$,
 $21+19+17+13+11+8+1$, $21+19+17+13+11+9+8+1$, $21+19+17+13+11+10+8+1$,
 $21+19+17+13+12+8+1$, $21+19+17+13+12+9+8+1$, $21+19+17+13+12+10+8+1$,
 $21+19+17+14+8+1$, $21+19+17+14+9+8+1$, $21+19+17+14+11+8+1$,
 $21+19+17+14+11+9+8+1$, $21+19+17+14+11+10+8+1$, $21+19+17+14+12+8+1$,
 $21+19+17+14+12+9+8+1$, $21+19+17+14+12+10+8+1$, $21+19+17+15+8+1$,
 $21+19+17+15+9+8+1$, $21+19+17+15+10+8+1$, $21+19+17+15+11+8+1$,

21+19+17+15+11+9+8+1, 21+19+17+15+11+10+8+1, 21+19+17+15+12+ 8+1, 21+19+17+15+12+9+8+1, 21+19+17+15+12+10+8+1, 22+1, và 23+1;

trong danh sách trên, những con số là những số của phương án nêu trên, còn “+” chỉ ra sự phụ thuộc vào phương án khác. Các phương án riêng biệt khác nhau được cách nhau bởi dấu phẩy. Nói cách khác, ví dụ “4+2+1” là phương án 4) phụ thuộc vào phương án 2), phụ thuộc vào phương án 1), tức là phương án “4+2+1” tương ứng với các hợp chất theo phương án 1) được giới hạn thêm bởi các dấu hiệu của các phương án 2) và 4).

Khi dạng số nhiều được sử dụng cho các hợp chất, muối, dược phẩm, bệnh hoặc các đối tượng tương tự, dạng này được dự định cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, dược phẩm, bệnh hoặc đối tượng tương tự.

Ám chỉ bất kỳ đến hợp chất có Công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24) được hiểu là cũng đề cập đến muối (và đặc biệt là muối dược dụng) của các hợp chất này, nếu phù hợp và có lợi.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối mà vẫn có hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất đã nêu và thể hiện tác dụng gây độc không mong muốn ở mức tối thiểu. Những muối như vậy bao gồm muối cộng axit và/hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ tùy thuộc vào sự có mặt của các nhóm bazơ và/hoặc axit trong hợp chất đã nêu. Để tham khảo, xem tài liệu ‘Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.’, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 và ‘Pharmaceutical Salts and Co-crystals’, Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012 chẳng hạn.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có Công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^2H (đơteri), các hợp chất này là giống hệt với các hợp chất có Công thức (I) chỉ khác là mỗi trong số một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng một nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường được tìm thấy trong tự nhiên. Hợp chất có Công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^2H (đơteri) và muối của nó là thuộc phạm vi của sáng chế. Việc thay thế hydro bằng đồng vị ^2H (đơteri)

nặng hơn có thể dẫn đến độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, chẳng hạn dẫn đến chu kỳ bán rã in-vivo gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm, hoặc có thể dẫn đến sự ức chế enzym cytochrome P450 là giảm, dẫn đến profile an toàn được cải thiện chẳng hạn. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có Công thức (I) không được đánh dấu bằng chất đồng vị, hoặc chúng chỉ được đánh dấu bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một phương án phụ, hợp chất có Công thức (I) không hề được đánh dấu bằng chất đồng vị. Hợp chất có Công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được điều chế theo phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả dưới đây, nhưng sử dụng biến thể đồng vị thích hợp của các chất phản ứng hoặc các chất ban đầu thích hợp.

Bất cứ khi nào từ “giữa” được sử dụng để mô tả một khoảng bằng số, cần hiểu rằng các điểm đầu và cuối của khoảng đã chỉ ra được bao hàm một cách rõ ràng trong khoảng này. Ví dụ: nếu khoảng nhiệt độ được mô tả là khoảng giữa 40 °C và 80 °C, điều này có nghĩa là các điểm đầu và cuối là 40 °C và 80 °C được bao hàm trong khoảng này; hoặc nếu một biến số được định nghĩa là số nguyên giữa 1 và 4, điều đó có nghĩa là biến số này là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4.

Trừ khi được sử dụng đối với nhiệt độ, thuật ngữ “khoảng” (hoặc theo cách khác “gần”) được đặt trước giá trị bằng số “X” trong đơn sáng chế này dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 10% của X đến X cộng 10% của X, và tốt hơn là dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 5% của X đến X cộng 5% của X. Trong trường hợp cụ thể của nhiệt độ, thuật ngữ “khoảng” (hoặc theo cách khác “gần”) được đặt trước nhiệt độ “Y” trong bản mô tả này dùng để chỉ khoảng kéo dài từ nhiệt độ Y trừ 10°C đến Y cộng 10°C, và tốt hơn là dùng để chỉ khoảng kéo dài từ Y trừ 5°C đến Y cộng 5°C. Ngoài ra, thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhiệt độ bằng khoảng 25°C.

Hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24) và muối được dụng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc, chẳng hạn ở dạng dược phẩm để dùng qua đường tiêu hóa (đặc biệt là dùng qua đường miệng) hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng tại chỗ hoặc dùng qua đường xông hít).

Việc sản xuất dược phẩm có thể được thực hiện theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ (xem tài liệu Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [công bố bởi Lippincott Williams & Wilkins] chẳng hạn) bằng cách đưa hợp chất có Công thức (I) đã nêu hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với các chất có giá trị điều trị khác, vào dạng sử dụng bào chế theo công thức đã biết cùng với các chất mang rắn hoặc lỏng phù hợp, không độc, trơ, tương thích để trị liệu và, nếu cần, các tá dược dược dụng thông thường.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn được đề cập đến trong bản mô tả này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có Công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24) với lượng có hoạt tính dược lý.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng được sử dụng bao gồm giữa 1 mg và 1000 mg mỗi ngày, cụ thể là giữa 5 mg và 500 mg mỗi ngày, cụ thể hơn là giữa 25 mg và 400 mg mỗi ngày, đặc biệt là giữa 50 mg và 200 mg mỗi ngày.

Để tránh nghi ngờ bất kỳ, nếu hợp chất được mô tả là hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh nhất định, các hợp chất này cũng thích hợp để dùng trong bào chế thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đã nêu.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn như được nêu dưới đây ở bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng có hoạt tính dược lý của hợp chất có Công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24) hoặc muối dược dụng của nó.

Các hợp chất có Công thức (I) như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24), hoặc các muối dược dụng của chúng, hữu dụng trong phòng ngừa và điều trị các rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể CXCR3 hoặc rối loạn chức năng của các thụ thể truyền tín hiệu qua CXCR3.

Các rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng thụ thể CXCR3 hoặc các phối tử của nó như vậy là các bệnh hoặc các rối loạn mà cần chất điều biến thụ thể CXCR3

của người. Cụ thể là, các rối loạn nêu trên có thể được xác định như là bao gồm các rối loạn tự miễn dịch, các bệnh viêm, các bệnh truyền nhiễm, chứng đào thải bộ phận ghép, chứng xơ hóa, các rối loạn thoái hóa thần kinh và bệnh ung thư.

Các rối loạn tự miễn dịch có thể được xác định như là bao gồm chứng viêm đa khớp dạng thấp (RA); bệnh xơ cứng rải rác (MS); bệnh viêm ruột mãn tính (IBD; bao gồm bệnh Crohn và chứng viêm loét đại tràng); bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE); bệnh vẩy nến; bệnh viêm khớp vẩy nến; chứng viêm thận lupus; viêm bàng quang kẽ; bệnh ruột nhạy cảm gluten; hội chứng kháng phospholipit; chứng viêm tuyến giáp như chứng viêm tuyến giáp Hashimoto; chứng viêm tuyến giáp tế bào lympho; bệnh nhược cơ; bệnh đái tháo đường typ I; chứng viêm màng mạch nhỏ; chứng viêm thượng củng mạc; chứng viêm củng mạc; bệnh Kawasaki, chứng viêm màng giữa và đáy mắt; chứng viêm màng mạch nhỏ phía sau; chứng viêm màng mạch nhỏ đi kèm với bệnh Behcet; hội chứng viêm màng não - màng mạch nhỏ; chứng viêm não tủy dị ứng; các bệnh dị ứng như chứng viêm mũi, chứng viêm kết mạc, chứng viêm da; và các bệnh tự miễn dịch sau lây nhiễm gồm chứng viêm thận-tiểu-cầu sau lây nhiễm và sốt viêm khớp.

Các bệnh viêm có thể được xác định như là bao gồm bệnh hen; COPD; chứng vữa xơ động mạch; chứng viêm cơ tim; hội chứng khô mắt (gồm cả hội chứng khô mắt Sjögren); các bệnh về cơ (gồm cả các bệnh viêm cơ); bệnh sacoit; chứng tăng huyết áp động mạch phổi, đặc biệt là khi đi kèm với bệnh sacoit; và bệnh béo phì.

Các bệnh truyền nhiễm có thể được xác định như là bao gồm các bệnh do các tác nhân truyền nhiễm khác nhau gây ra và các biến chứng từ chúng; như bệnh sốt rét, bệnh sốt rét thể não, bệnh phong, bệnh lao, bệnh cúm, bệnh do toxoplasma gondii gây ra, bệnh đờ đẫn gan, bệnh viêm gan B và C, bệnh do virus herpes simplex gây ra, bệnh do ký sinh trùng leishmania gây ra, bệnh do vi khuẩn chlamydia trachomatis gây ra, bệnh Lyme, bệnh do virus Tây sông Nin gây ra.

Chứng đào thải bộ phận ghép có thể được xác định như là bao gồm chứng đào thải các bộ phận cấy ghép như thận, gan, tim, phổi, tuyến tụy, giác mạc, và da; các bệnh mảnh thép chống lại ký chủ; và bệnh mạch máu đào thải ghép dị loại mãn tính.

Chúng xơ hóa có thể được xác định như là bao gồm bệnh xơ gan (gồm cả bệnh xơ gan mật nguyên phát (primary biliary cirrhosis - PBC) và chứng viêm gan tự miễn dịch), chứng xơ hóa phổi vô căn, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa màng trong tim, chứng xơ cứng toàn thân, và chứng xơ cứng khớp.

Các rối loạn thoái hóa thần kinh có thể được xác định như là bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh và các tình trạng bệnh lý liên quan đến việc chết tế bào thần kinh như bệnh xơ cứng rải rác (gồm bệnh xơ cứng rải rác tái phát thuyên giảm và bệnh xơ cứng rải rác tiến triển), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, chứng sa sút trí tuệ đi kèm với HIV, bệnh thoái hóa thần kinh do prion gây ra, bệnh động kinh, bệnh đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ não, bệnh liệt não, chứng viêm tủy - thị thần kinh, hội chứng lâm sàng riêng, bệnh Alpers, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), chứng sa sút trí tuệ tuổi già, chứng sa sút trí tuệ với các thể Lewy, hội chứng Rett, chấn thương tủy sống, chấn thương não, chứng đau dây thần kinh sinh ba, bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mãn tính, hội chứng Guillain-Barré, cơn ngủ kịch phát, chứng đau dây thần kinh lười hầu, chứng suy giảm nhận thức nhẹ, chứng suy giảm nhận thức, bệnh teo cơ tủy sống, và bệnh sốt rét thể não.

Bệnh ung thư có thể được xác định như là bao gồm tất cả các loại bệnh ung thư như bệnh ung thư ruột già, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, non-small cell bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư lách, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến tụy, u não, u máu, u tuyến ái kiềm, u tế bào tiết prolactin, chứng cường prolactin máu, u tuyến, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư ruột kết; bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL); và đặc biệt là chứng di căn của những bệnh ung thư này.

Đặc biệt là, các hợp chất có Công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24), hoặc các muối dược dụng của chúng, thích hợp trong phòng

ngừa và điều trị các bệnh được chọn từ một, một vài hoặc tất cả các nhóm rối loạn và bệnh dưới đây:

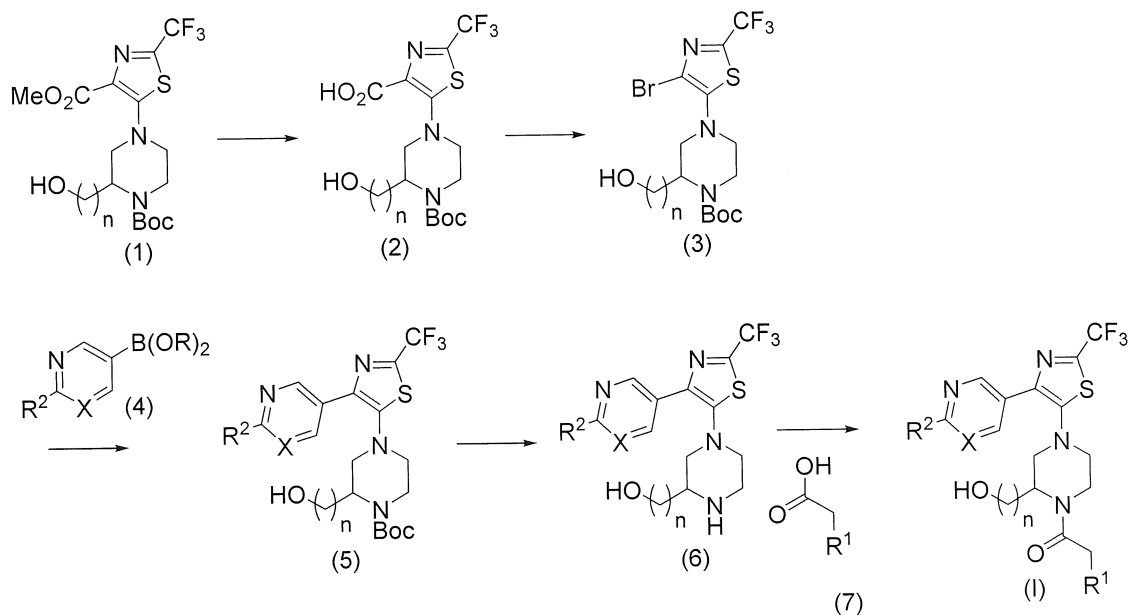
- 1) Các rối loạn tự miễn dịch được chọn từ chứng viêm đa khớp dạng thấp (RA); bệnh xơ cứng rải rác (MS); bệnh viêm ruột mãn tính (IBD; gồm cả bệnh Crohn và chứng viêm loét đại tràng); bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE); bệnh vẩy nến; chứng viêm thận lupus; và bệnh đái tháo đường typ I;
- 2) Các bệnh viêm được chọn từ COPD; hội chứng khô mắt (gồm cả hội chứng khô mắt Sjögren); các bệnh về cơ (gồm cả các bệnh viêm cơ); và bệnh sacoit;
- 3) Chứng đào thải bộ phận ghép được chọn từ các bệnh mảnh thép chống lại ký chủ;
- 4) chứng xơ hóa được chọn từ bệnh xơ gan (gồm cả bệnh xơ gan mật nguyên phát (PBC) và chứng viêm gan tự miễn dịch); và
- 5) Các rối loạn thoái hóa thần kinh được chọn từ hội chứng Guillain-Barré.

Ưu tiên nhất là, các hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 24), hoặc các muối được dụng của chúng, thích hợp trong điều trị bệnh được chọn từ chứng viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, chứng viêm tủy - thị thần kinh, bệnh viêm ruột mãn tính, bệnh Crohn, chứng viêm loét đại tràng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, chứng viêm thận lupus, viêm bàng quang kẽ, bệnh ruột nhạy cảm gluten, bệnh nhược cơ, bệnh đái tháo đường typ I, chứng viêm màng mạch nhỏ, bệnh hen, rối loạn phổi tắc nghẽn mãn tính, chứng vữa xơ động mạch, chứng viêm cơ tim, các bệnh viêm cơ, bệnh khô mắt, bệnh sacoit, bệnh cúm, bệnh sốt rét thể não, chứng đào thải bộ phận ghép, bệnh xơ gan, chứng xơ cứng toàn thân, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ đi kèm với HIV, chứng múa giật Huntington, hội chứng Guillain-Barré, bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mãn tính, u não, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư vú, hoặc chứng di căn của bệnh ung thư.

Điều chế các hợp chất có công thức (I)

Một khía cạnh khác của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có Công thức (I). Các hợp chất có công thức (I) của sáng chế có thể được điều chế từ các chất liệu ban đầu có bán trên thị trường hoặc đã biết rõ theo các phương pháp được mô tả trong phần thực nghiệm này; theo các phương pháp tương tự; hoặc theo chuỗi phản ứng chung được nêu vắn tắt dưới đây, trong đó n , X , R^1 và R^2 là như được định nghĩa cho Công thức (I). Những chữ viết tắt khác được sử dụng ở đây được định nghĩa rõ ràng, hoặc như được định nghĩa trong phần thực nghiệm. Trong một số trường hợp, các nhóm chung R^1 và R^2 có thể không phù hợp với tập hợp được minh họa trong các sơ đồ dưới đây và vì vậy cần phải sử dụng các nhóm bảo vệ (protecting group - PG). Việc sử dụng nhóm bảo vệ là đã biết trong lĩnh vực (xem ví dụ "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Nhằm mục đích như vậy, giả thiết rằng các nhóm bảo vệ như vậy có mặt khi cần thiết. Hợp chất thu được cũng có thể được chuyển hóa thành muối, đặc biệt là muối được dùng của chúng theo cách đã biết ở trên.

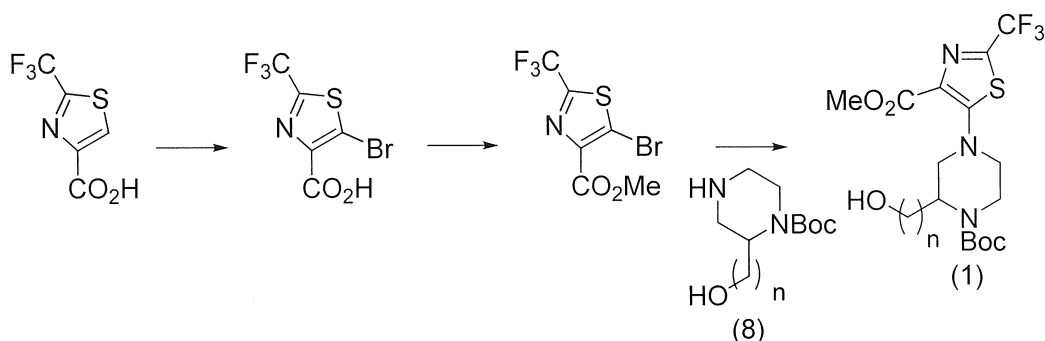
Các quy trình điều chế chung:



Sơ đồ 1

Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất trung gian (1), hợp chất này được xà phòng hóa trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ NaOH trong nước trong MeOH) để tạo ra các hợp chất có cấu trúc (2) (Sơ đồ 1). Nhóm axit carboxylic

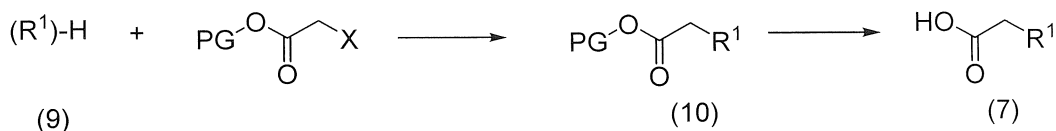
trong hợp chất có cấu trúc (2) được chuyển hóa thành brom tương ứng có công thức (3) bằng cách sử dụng (diacetoxymethyl)benzen và LiBr trong THF ở nhiệt độ trong phòng. Kết hợp Suzuki có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân kết hợp có cấu trúc (4), trong đó R là hydro hoặc (C₁₋₄)alkyl, theo điều kiện phản ứng Suzuki tiêu chuẩn, như sử dụng bazơ thích hợp như Na₂CO₃ trong nước, chất xúc tác paladi thích hợp như Pd(PPh₃)₂Cl₂, và dung môi thích hợp như MeCN, ưu tiên là ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau đó, có thể tách nhóm bảo vệ Boc của hợp chất trung gian có công thức (5) thu được trong môi trường axit, ưu tiên là sử dụng HCl trong dung môi thích hợp như dioxan và ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có cấu trúc (6). Có thể thu được các hợp chất có công thức (I) ở bước cuối cùng bằng cách kết hợp amit với dẫn xuất axit carboxylic có công thức (7) bằng cách sử dụng các phương pháp kết hợp peptit tiêu chuẩn như HATU, với sự có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA hoặc NEt₃ và trong dung môi thích hợp như DCM hoặc DMF, ưu tiên là ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng.



Sơ đồ 2

Có thể tổng hợp các hợp chất có cấu trúc (1) theo chuỗi phản ứng được nêu vắn tắt trong Sơ đồ 2. Xử lý axit 2-(trifluoromethyl)thiazol-4-carboxylic có bán trên thị trường bằng n-butyl lithi và brom trong THF ở nhiệt độ khoảng -78°C. Có thể este hóa hợp chất được brom hóa thu được bằng cách sử dụng axit sulphuric đậm đặc trong MeOH và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 70°C. Thực hiện thế thơm ái nhân bằng dẫn xuất piperazin có bán trên thị trường có công thức (8), với sự có mặt của bazơ thích hợp như DIPEA, trong dung môi thích hợp như MeCN, và ở nhiệt độ khoảng 80°C, tạo ra các hợp chất có cấu trúc (1).

Các hợp chất có Công thức (7) có bán trên thị trường, hoặc có thể được tổng hợp theo quy trình nêu trong Sơ đồ 3.



Sơ đồ 3

Có thể alkyl hóa hợp chất có cấu trúc (9) bằng cách sử dụng dẫn xuất axit axetic có công thức $\text{X-CH}_2\text{-COO(PG)}$, trong đó X là nhóm rời chuyển như brom và PG là nhóm bảo vệ thích hợp để cho chức axit (ví dụ benzyl), với sự có mặt của bazơ như Cs_2CO_3 hoặc NaH, trong dung môi thích hợp như MeCN hoặc THF, và lần lượt ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng hoặc 0°C .

Thực hiện khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (10), như khử bảo vệ benzyl bằng H_2 , sử dụng Pd/C làm chất xúc tác và EtOH làm dung môi ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng, tạo ra hợp chất có cấu trúc (7). Theo cách khác, có thể loại bỏ nhóm *tert*-butyl ở dạng nhóm bảo vệ PG trong hợp chất trung gian (10) bằng cách xử lý bằng HCl trong dioxan ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng. Các nhóm bảo vệ chức axit thích hợp khác và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (xin xem, đặc biệt là tài liệu “Protective groups in organic synthesis”, Greene T. W. and Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Nếu không có bán trên thị trường, hợp chất có cấu trúc (9), trong đó R^1 là dẫn xuất 1*H*-1,2,4-triazol được thế hai lần như 3-etyl-5-metyl-1*H*-[1,2,4]triazol chẳng hạn có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ sản phẩm amit hóa (ví dụ etylaxetimidat) với axit carboxylic hydrazit (ví dụ axit propanoic hydrazit).

Các hợp chất có cấu trúc (4) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp tương tự với các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như phản ứng giữa dẫn xuất 5-bromo-pyrimidin hoặc 3-bromo-pyridin tương ứng với triisopropyl borat và *n*-BuLi trong THF và toluen ở nhiệt độ khoảng -78°C .

Khi mà thu được các hợp chất có Công thức (I) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh, thì các chất đồng phân đối ảnh này có thể được tách theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này: ví dụ tạo và tách các muối đồng phân không đối quang hoặc bằng HPLC trên pha tĩnh không đối xứng chiral như cột Daicel ChiralPak IC (5 μ m). Các điều kiện điển hình của HPLC không đối xứng chiral là hỗn hợp đẳng dòng của dung môi rửa giải A (EtOH hoặc *i*PrOH, không có mặt hoặc với sự có mặt của amin như NEt₃ hoặc DEA) và dung môi rửa giải B (hexan hoặc MeCN), ở tốc độ dòng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 16 mL/phút.

Phần thử nghiệm:

Các chữ viết tắt (như được sử dụng ở đây và ở phần mô tả trên đây):

aq.	trong nước
Boc	<i>tert.</i> -butoxycarbonyl
BSA	albumin huyết thanh bò
Bu	butyl
CC	sắc ký cột trên silica gel
CHO	buồng trứng chuột đồng Trung Quốc
CV	thể tích cột
d	ngày
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DIPEA	<i>N</i> -etyldiisopropylamin
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
EA	etyl axetat
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
EGTA	axit etylen glycol tetraaxetic
Et	etyl
FBS	huyết thanh bào thai bò
FLIPR	thiết bị đọc đĩa tạo hình bằng chất phát huỳnh quang

Fluo-4-AM axit 2-{[2-(2-{5-[bis(carboxymethyl)amino]-2-methylphenoxy}etoxy)-4-(2,7-diflo-6-hydroxy-3-oxo-3*H*-xanten-9-yl)phenyl](carboxymethyl)amino}axetic

G418 (2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-[(1R,2S,3S,4R,6S)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,4R,5R)-3,5-dihydroxy-5-metyl-4-metylaminooxan-2-yl]oxy-2-hydroxyxyclohexyl]oxy-2-(1-hydroxyetyl)oxan-3,4-diol

h	giờ
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni
Hep	heptan
HEPES	axit 4-(2-hydroxyetyl)-piperazin-1-etansulfonic
HV	mức chân không cao
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyl
LC	sắc ký lỏng
m	đa vạch
M	độ mol [mol L ⁻¹]
Me	metyl
MS	phổ khối
min	phút
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
org.	hữu cơ
PBS	nước muối đệm phosphat
Pd/C	paladi trên carbon
PG	nhóm bảo vệ
Ph	phenyl
Prep	điều chế
rpm	vòng trên phút
RT	nhiệt độ trong phòng
s	vạch đơn
sat.	bão hòa
sec	giây
TFA	axit trifloaxetic

THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
t_R	thời gian giữ
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu suất

I. Phần hóa học

Các ví dụ dưới đây minh họa việc điều chế các hợp chất có hoạt tính sinh học của sáng chế, nhưng không làm giới hạn phạm vi của nó.

Tổng quan: Tất cả các nhiệt độ được nêu là độ C ($^{\circ}\text{C}$). Trừ khi được chỉ ra khác, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon và trong bình phản ứng đáy tròn được làm khô bằng ngọn lửa có lắp cánh khuấy từ tính.

Các phương pháp điển hình được sử dụng:

Đã thu được những thời gian giữ LC-MS bằng cách sử dụng những điều kiện rửa giải sau:

I) LC-MS (A):

Cột Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 4,6x50mm được điều chỉnh nhiệt độ ở 40°C . Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,04%TFA; dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 4,5 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	1,0	1,45	1,55
Dung môi A (%)	95	5	5	95
Dung môi B (%)	5	95	95	5

II) LC-MS (B):

Cột Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 μm 2,1x50 mm ID từ Waters, được điều chỉnh nhiệt độ bằng thiết bị kiểm soát cột Acquity UPLC (60°C) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,05% axit formic; dung môi B = MeCN + 0,045% axit formic. Tốc độ dòng rửa giải là 1mL/phút và đặc trưng tỷ phần

hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Dung môi A (%)	98	5	2	2	98
Dung môi B (%)	2	95	98	98	2

III) LC-MS (C):

Cột Acquity UPLC CSH C18 1,7 μm 2,1x50 mm ID từ Waters, được điều chỉnh nhiệt độ bằng thiết bị kiểm soát cột Acquity UPLC Column (60°C) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,05% axit formic; dung môi B = MeCN + 0,045% axit formic. Tốc độ dòng rửa giải là 1mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Dung môi A (%)	98	5	2	2	98
Dung môi B (%)	2	95	98	98	2

Nhận biết và độ tinh khiết hợp chất được khẳng định thêm bằng phổ NMR (Bruker Avance II 400 MHz UltrashieldTM hoặc Bruker AscendTM 500 có lắp cryoprobe 5mm DCH), ^1H (400 MHz hoặc 500 MHz), ^{19}F (376 MHz). Độ dịch chuyển hóa học được biểu thị ở dạng phần triệu (parts per million - ppm) so với tetrametylsilan (tetrametylsilane - TMS) hoặc tricloflometan, và tính đa bội được biểu thị ở dạng s (vạch đơn) hoặc m (đa vạch).

Các phương pháp LC-MS điều chế được sử dụng:

Việc tinh chế bằng LC-MS điều chế được thực hiện theo điều kiện được mô tả dưới đây.

I) LC-MS điều chế (I):

Cột X-Bridge (Waters C18, 10 μm OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% NH_4OH (25%); dung môi B =

MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	80	80	5	5	80	80
Dung môi B (%)	20	20	95	95	20	20

II) LC-MS điều chế (II):

Cột X-Bridge (Waters C18, 10 μ m OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% NH₄OH (25%); dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	90	90	5	5	90	90
Dung môi B (%)	10	10	95	95	10	10

III) LC-MS điều chế (III):

Cột Atlantis (Waters T3, 10 μ m OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% axit formic; dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	70	70	5	5	70	70
Dung môi B (%)	30	30	95	95	30	30

IV) LC-MS điều chế (IV):

Cột Atlantis (Waters T3, 10 μ m OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% axit formic; dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	80	80	5	5	80	80
Dung môi B (%)	20	20	95	95	20	20

V) LC-MS điều chế (V):

Cột X-Bridge (Waters C18, 10 μ m OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% NH₄OH (25%); dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	70	70	5	5	70	70
Dung môi B (%)	30	30	95	95	30	30

VI) LC-MS điều chế (VI):

Cột Atlantis (Waters T3, 10 μ m OBD, 30x75 mm) được sử dụng. Hai dung môi rửa giải như sau: dung môi A = nước + 0,5% axit formic; dung môi B = MeCN. Tốc độ dòng rửa giải là 75 mL/phút và đặc trưng tỷ phần hỗn hợp rửa giải theo thời gian t từ lúc bắt đầu rửa giải được tóm tắt trong các bảng dưới đây (gradient tuyến tính được sử dụng giữa hai điểm thời gian liên tiếp):

t (phút)	0	0,01	3	4,0	6,0	6,2	6,6
Dung môi A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Dung môi B (%)	5	5	50	95	95	5	5

Các phương pháp HPLC điều chế không đối xứng chiral được sử dụng:

Việc tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral được thực hiện theo điều kiện được mô tả dưới đây.

I) HPLC điều chế không đối xứng chiral (I):

Cột ChiralPak IB (5 μ m, 30x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH/DEA 50/50/0,1, chạy trong 10 phút và ở tốc độ dòng 16mL/phút.

II) HPLC điều chế không đối xứng chiral (II):

Cột ChiralPak IF (5 μ m, 20x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 50/50, chạy trong 8,7 phút và ở tốc độ dòng 19mL/phút.

III) HPLC điều chế không đối xứng chiral (III):

Cột (R,R) Whelk-01 (10 μ m, 50x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 70/30, chạy trong 16,3 phút và ở tốc độ dòng 100mL/phút.

IV) HPLC điều chế không đối xứng chiral (IV):

Cột ChiralPak IB (5 μ m, 30x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 70/30, chạy trong 11,8 phút và ở tốc độ dòng 34mL/phút.

V) HPLC điều chế không đối xứng chiral (V):

Cột ChiralPak IB (5 μ m, 30x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 50/50, chạy trong 7,6 phút và ở tốc độ dòng 34mL/phút.

VI) HPLC điều chế không đối xứng chiral (VI):

Cột ChiralPak IB (5 μ m, 30x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 60/40, chạy trong 9 phút và ở tốc độ dòng 40mL/phút.

VII) HPLC điều chế không đối xứng chiral (VII):

Cột ChiralPak IC (5 μ m, 30x250mm) được sử dụng. Dung môi rửa giải là Hep/EtOH 70/30, chạy trong 12 phút và ở tốc độ dòng 34mL/phút.

Ví dụ 1: 2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

1.1. Axit 5-bromo-2-triflometyl-thiazol-4-carboxylic

Cho nhỏ giọt n-BuLi (1,6M trong hexan, 21,3mL) vào dung dịch axit 2-(triflometyl)thiazol-4-carboxylic (3,2g) trong THF khan (60mL) trong argon được làm lạnh xuống -78°C trong 15 phút sao cho nhiệt độ bên trong không vượt quá -60°C . Sau đó, cho nhỏ giọt dung dịch Br_2 (0,92mL) trong xyclohexan (8mL) vào để giữ nhiệt độ bên trong dưới -60°C . khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 2 giờ và từ từ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (50mL). Cho axit xitric (10%) vào cho đến khi độ pH=2 và chiết hỗn hợp bằng EA. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô (MgSO_4), lọc ra và làm bay hơi đến khô, thu được 4,15g chất rắn màu nâu, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ phút. F-NMR (CD_3OD): -63,57ppm (s).

1.2. Metyl este của axit 5-bromo-2-triflometyl-thiazol-4-carboxylic

Cho H_2SO_4 (96%, 6,5mL) vào dung dịch hợp chất trung gian 1.1 (12g), MeOH (130mL) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, chấm dứt phản ứng bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước và dung môi bay hơi một phần. Pha loãng phần cặn bằng DCM và rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa trong nước (1x), nước (1x) và nước muối (1x), và chiết các pha nước bằng DCM (2x). làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc ra, làm bay hơi và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 12g nhựa màu nâu. LC-MS (A): $t_R = 0,83$ phút. F-NMR (CD_3OD): -63,59ppm (s).

1.3. Tert-butyl este của axit (S)-2-hydroxymetyl-4-(4-metoxycacbonyl-2-triflometyl-thiazol-5-yl)-piperazin-1-carboxylic

Cho (S)-1-Boc-2-hydroxymetylpiperazin (3,07g) và DIPEA (3,54mL) vào dung dịch hợp chất trung gian 1.2 (4g) trong MeCN (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 28 giờ. Sau khi làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EA và rửa bằng nước (2x) và nước muối. Chiết các lớp nước bằng EA. Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO_4 , lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (Biotage, SNAP 340g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradien theo %B: 30 trên 3CV, từ 30 đến 50 trên 5CV, 50 trên 3CV), thu được 4g bột màu vàng. LC-MS (A): $t_R = 0,87$ phút; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426,0.

1.4. Tert-butyl este của axit (S)-4-(4-carboxy-2-triflometyl-thiazol-5-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic

Cho NaOH 1M (20mL) vào dung dịch hợp chất trung gian 1.3 (3,96g) trong EtOH (20mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ 10 phút. Làm bay hơi dung môi đi và axit hóa phần cặn đến độ pH=2-3 bằng cách bổ sung axit xitric trong nước (10%). Chiết lớp nước bằng DCM (3x) và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄ và cô đặc đến khô, thu được 2,89g ở dạng chất rắn màu be. LC-MS (A): t_R = 0,79 phút; [M+H]⁺: 412,1.

1.5. Tert-butyl este của axit (S)-4-(4-bromo-2-triflometyl-thiazol-5-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic

Cho LiBr (614mg) và (diacetoxiiodo)benzen (2,3g) vào dung dịch hợp chất trung gian 1.4 (2,88g) trong THF (55mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và hòa tan phần cặn bằng H₂O/DCM và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (hộp Biotage, SNAP 100g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradien theo %B: 10 trên 5CV, từ 10 đến 30 trên 5CV, 40 trên 3CV), thu được 2,5g ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (A): t_R = 0,93 phút; [M+H]⁺: 445,9.

1.6. Tert-butyl este của axit (S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-carboxylic

Khuấy mạnh hỗn hợp hợp chất trung gian 1.5 (2,3g), axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-boronic (1,65g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (202mg), Na₂CO₃ 1M (15mL) trong MeCN (15mL) ở 80°C trong argon trong 20 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng H₂O và chiết bằng DCM (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (hộp Biotage, SNAP 340g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradien theo %B: 10 trên 5CV, từ 10 đến 30 trên 6CV, 30 trên 3CV), thu được 2,22g ở dạng bột màu vàng. LC-MS (A): t_R = 0,98 phút; [M+H]⁺: 513,9.

1.7. $\{(S)-4-[2\text{-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-2-yl}\}$ -metanol; ở dạng muối hydroclorua

Khuấy hỗn hợp hợp chất trung gian 1.6 (2,25g) trong HCl (22mL, 4M trong dioxan) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 2,18g ở dạng bột màu nâu. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ phút; $[M+H^++CH_3CN]^+$: 413,2.

1.8. Benzyl este của axit (3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Cho Cs_2CO_3 (586mg), và sau đó là benzyl bromoaxetat (0,29mL), vào dung dịch 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol (225mg) trong MeCN (12mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EA và rửa bằng nước (2x) và nước muối. Chiết các lớp nước bằng EA (2x) và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn bằng CC (hộp Biotage, SNAP 25g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2; gradien theo %B: 15 trên 8CV), thu được 216mg ở dạng chất rắn hơi vàng (chất đồng phân vị trí đơn). LC-MS (A): $t_R = 0,73$ phút; $[M+H]^+$: 274,1.

1.9. Axit (3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Tạo chân không bình chứa hợp chất trung gian 1.8 (202mg), Pd/C (39mg) trong EtOH (2mL) và nạp argon (3x), sau đó lại tạo chân không và nạp H_2 (3x) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit và làm bay hơi dịch lọc đến khô, thu được 130mg ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (A): $t_R = 0,36$ phút; $[M+H]^+$: 184,3.

1.10. 2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1- $\{(S)-2\text{-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}\}$ -etanon

Khuấy hỗn hợp hợp chất trung gian 1.7 (30mg), hợp chất trung gian 1.9 (11mg), HATU (26mg), và NEt_3 (26 μ L) trong DCM (1,5mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô và tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV), thu được 6mg ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (C): $t_R = 1,12$ phút; $[M+H]^+$: 579,2.

Ví dụ 2: 2-(3,5-dimethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflormethyl-4-(2-triflormethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Cho axit (3,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic (743mg), DIPEA (2,05mL) và HATU (2,37g) vào dung dịch hợp chất trung gian 1.7 (2,15g) trong DCM (66mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng 1M NaHSO₄, NaHCO₃ bão hòa trong nước và nước muối. Chiết lại các lớp nước bằng 2x DCM và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế bằng CC (hộp Biotage, SNAP 100g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2 +0,1% Et₃N; gradien theo %B: 15 trên 5CV, từ 15 đến 25 trên 3CV, 25 trên 5CV). Loại bỏ DIPEA dư trong sản phẩm bằng cách chiết bằng DCM/H₂O, thu được 778mg ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS (C): t_R = 0,97 phút; [M+H]⁺: 551,1.

Ví dụ 3: 2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflormethyl-4-(2-triflormethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

3.1. Benzyl este của axit (3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Cho NaH (60% trong dầu, 174 mg) vào dung dịch 3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol (500 mg) trong THF (10 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Sau đó, cho benzyl bromoaxetat (0,719mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở 0°C. dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl bão hòa trong nước và chiết lớp nước bằng EA (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên MgSO₄, lọc ra và làm bay hơi đến khô. Tinh chế bằng CC (hộp Biotage, SNAP 25g, dung môi A: DCM; dung môi B: MeOH; gradien theo %B: 1 trên 4CV, từ 1 đến 10 trên 10CV, 10 trên 2CV), thu được 831mg ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân vị trí. Tách bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (II), thu được hai chất đồng phân vị trí:

Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic LC-MS (A): t_R = 0,75 phút; [M+H]⁺: 258,1. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH₂CO₂ ở 5,04ppm và CH (xyclopropyl) ở 1,74ppm.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic LC-MS (A): $t_R = 0,75$ phút; $[M+H]^+$: 258,1. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH_2CO_2 ở 4,94ppm và CH (triazol) ở 8,08ppm.

3.2. Axit (3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, hợp chất trung gian 3.1 (benzyl este của axit (3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic) thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,33$ phút; $[M+H]^+$: 168,47.

3.3. 2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, hợp chất trung gian 3.2 thay thế hợp chất trung gian 1.9. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,05$ phút; $[M+H]^+$: 563,1.

Ví dụ 4: 1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

4.1. Benzyl este của axit (3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Tinh chế hỗn hợp các chất đồng phân vị trí này bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (III). Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. LC-MS (A): $t_R = 0,76$ phút; $[M+H]^+$: 260,2. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH_2 ở 4,96ppm và CH (triazol) ở 8,08ppm.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (5-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. LC-MS (A): $t_R = 0,76$ phút; $[M+H]^+$: 260,2. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH_2 ở 4,96ppm và CH (isopropyl) ở 2,97ppm.

4.2. Axit (3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-acetic từ bước 4.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,30$ phút; $[M+H]^+$: 170,2.

4.3. 1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, hợp chất trung gian 4.2 thay thế hợp chất trung gian 1.9. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ phút; $[M+H]^+$: 564,9.

Ví dụ 5: 1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

5.1. Benzyl este của axit (3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-acetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-(triflometyl)-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Thu được sản phẩm mong muốn sau CC ở dạng chất đồng phân vị trí đơn. LC-MS (A): $t_R = 0,85$ phút; $[M+H]^+$: 286,1.

5.2. Axit (3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-acetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, hợp chất trung gian 5.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,42$ phút; $[M+H]^+$: 196,1.

5.3. 1-{(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, hợp chất trung gian 5.2 thay thế hợp chất trung gian 1.9. Cho thêm 1,1 đương lượng HATU và 1 đương lượng hợp chất trung gian 5.2 vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,15$ phút; $[M+H]^+$: 591,1.

Ví dụ 6: 1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

6.1. Tert-butyl este của axit (S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.6, axit 2-etoxy-pyrimidin-5-boronic thay thế axit 2-(triflometyl)-pyrimidin-5-boronic. LC-MS (A): $t_R = 0,92$ phút; $[M+H]^+$: 490,2.

6.2. (S)-(4-(4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-(triflometyl)-thiazol-5-yl)-piperazin-2-yl)-metanol, ở dạng muối hydroclorua

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.7, hợp chất trung gian 6.1 thay thế hợp chất trung gian 1.6. LC-MS (A): $t_R = 0,57$ phút; $[M+H]^+$: 390,2.

6.3. 1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, hợp chất trung gian 6.2 thay thế hợp chất trung gian 1.7, hợp chất trung gian 5.2 thay thế hợp chất trung gian 1.9 và DMF thay thế DCM. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,09$ phút; $[M+H]^+$: 567,1.

Ví dụ 7: 2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 6, bước 6.3, axit 3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 5.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (B): $t_R = 1,28$ phút; $[M+H]^+$: 527,2.

Ví dụ 8: 1-{(S)-4-[4-(2-xyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

8.1. Tert-butyl este của axit (S)-4-[4-(2-xyclpropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.6, 2-xyclpropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin thay thế axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-boronic. LC-MS (A): $t_R = 0,92$ phút; $[M+H]^+$: 486,2.

8.2. (S)-(4-(4-(2-xyclpropylpyrimidin-5-yl)-2-(triflometyl)thiazol-5-yl)piperazin-2-yl)metanol, ở dạng muối hydroclorua

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.7, hợp chất trung gian 8.1 thay thế hợp chất trung gian 1.6. LC-MS (A): $t_R = 0,57$ phút; $[M+H]^+$: 386,1.

8.3. 1-{(S)-4-[4-(2-xyclpropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 7, hợp chất trung gian 8.2 thay thế hợp chất trung gian 6.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 0,9$ phút; $[M+H]^+$: 523,2.

Ví dụ 9: 1-{(S)-4-[4-(2-xyclpropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 8, bước 8.3, hợp chất trung gian 5.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I), sau đó bằng TLC điều chế (DCM/MeOH 97:3). LC-MS (C): $t_R = 1,1$ phút; $[M+H]^+$: 563,1.

Ví dụ 10: 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

10.1. Tert-butyl este của axit (R)-4-(4-bromo-2-triflometyl-thiazol-5-yl)-2-hydroxymetyl-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, các bước từ 1.1 đến 1.5, (R)-1-Boc-2-hydroxymethylpiperazin thay thế (S)-1-Boc-2-hydroxymethylpiperazin ở bước 1.3. LC-MS (A): $t_R = 0,92$ phút; $[M+H]^+$: 445,9.

10.2. Tert-butyl este của axit (R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.6, axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-boronic thay thế axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-boronic. LC-MS (A): $t_R = 0,99$ phút; $[M+H]^+$: 512,9.

10.3. (R)-(4-(2-(triflometyl)-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)thiazol-5-yl)piperazin-2-yl)metanol, ở dạng muối hydroclorua

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.7, hợp chất trung gian 10.2 thay thế hợp chất trung gian 1.6. LC-MS (A): $t_R = 0,68$ phút; $[M+H]^+$: 413,1.

10.4. 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 4, bước 4.3, hợp chất trung gian 10.3 thay thế hợp chất trung gian 1.7 và DMF thay thế DCM. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,1$ phút; $[M+H]^+$: 564,2.

Ví dụ 11: 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

11.1. Tert-butyl este của axit (R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 10, bước 10.2, axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-boronic thay thế axit 2-(triflometyl)pyridin-5-boronic. LC-MS (A): $t_R = 0,98$ phút; $[M+H]^+$: 513,9.

11.2. (R)-(4-(2-(triflometyl)-4-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-yl)piperazin-2-yl)metanol, ở dạng muối hydroclorua

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 10, bước 10.3, hợp chất trung gian 11.1 thay thế hợp chất trung gian 10.2. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ phút; $[M+H]^+$: 414,0.

11.3. 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 10, bước 10.4, hợp chất trung gian 11.2 thay thế hợp chất trung gian 10.3. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ phút; $[M+H]^+$: 565,4.

Ví dụ 12: 2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (II). LC-MS (C): $t_R = 0,97$ phút; $[M+H]^+$: 551,1.

Ví dụ 13: 2-benzoimidazol-1-yl-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit 2-(1H-benzimidazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 0,89$ phút; $[M+H]^+$: 572,1.

Ví dụ 14: 2-(5-flo-indol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit (5-floindol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh

chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (V). LC-MS (C): $t_R = 1,25$ phút; $[M+H]^+$: 589,1.

Ví dụ 15: 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metoxi-indol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit (5-metoxi-1H-indol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,22$ phút; $[M+H]^+$: 601,1.

Ví dụ 16: 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

16.1. Benzyl este của axit (3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-metyl-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Tinh chế hỗn hợp các chất đồng phân vị trí này bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (IV). Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. LC-MS (A): $t_R = 0,68$ phút; $[M+H]^+$: 232,16. 1H -NMR ($CDCl_3$): 7,83 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 5,23 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,43 (s, 3H). Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH_2 ở 4,93ppm và CH_3 ở 2,43ppm.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ phút; $[M+H]^+$: 232,16. 1H -NMR ($CDCl_3$): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH_2); 4,93-4,88 (3s, 2H); 2,42 (s, 3H). Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH (triazol) ở 8,05ppm và CH_2 ở 4,93-4,88ppm.

16.2. Axit (3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 16.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,18$ phút; $[M+H]^+$: 142,22.

16.3. 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 16.2 thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (II). LC-MS (B): $t_R = 1,35$ phút; $[M+H]^+$: 537,1.

Ví dụ 17: 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

17.1. Benzyl este của axit (3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Tinh chế sản phẩm thô bằng hai CC (1. hộp Biotage, SNAP 10g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2; gradien theo %B: 5 trên 7CV, từ 5 đến 15 trên 3CV, 15 trên 3CV. 2. hộp Biotage, SNAP 10g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2; gradien theo %B: 5 trên 5CV, từ 5 đến 10 trên 3CV, 10 trên 3CV, từ 10 đến 15 trên 3 CV), thu được hai chất đồng phân vị trí:

Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: dầu không màu. LC-MS (A): $t_R = 0,71$ phút; $[M+H]^+$: 262,2.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: dầu không màu. LC-MS (A): $t_R = 0,67$ phút; $[M+H]^+$: 262,1. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH (triazol) ở 8,17ppm và NCH_2CO_2 ở 5,01ppm.

17.2. Axit (3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 17.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,24$ phút; $[M+H]^+$: 172,0.

17.3. 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 17.2 thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (II). LC-MS (B): $t_R = 1,36$ phút; $[M+H]^+$: 567,1.

Ví dụ 18: 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-etanon

18.1. 5-metyl-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[1,2,4]oxadiazol

Cho NaH (60% trong dầu, 434 mg) vào huyền phù N-hydroxy-axetamidin (803mg) trong THF (25mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù dạng bột này ở 70°C trong argon trong 30 phút, sau đó cho metyl 1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (725mg) vào và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 2 giờ 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa, lọc ra, và rửa chất kết tủa bằng THF và MeOH. Làm bay hơi dịch lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 1,85g ở dạng chất rắn màu be. LC-MS (A): $t_R = 0,4$ phút; $[M+H]^+$: 152,2.

18.2. Benzyl este của axit [3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-axetic

Cho CS_2CO_3 (3,97g) và benzyl bromoaxetat (4mL) vào huyền phù hợp chất trung gian 18.1 (1,84g) trong MeCN (85mL) và DMF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô, pha loãng bằng EA và rửa bằng nước (2x) và nước muối (1x). Chiết lại các lớp nước bằng EA (2x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc ra, làm bay hơi và làm khô bằng áp suất thấp. CC (hộp Biotage, SNAP 100g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradien theo %B: 30 trên 2CV, từ 30 đến 50 trên 3CV, 50 trên 3CV, từ 50 đến 70 trên 3CV), sau đó bằng LC-MS điều chế (I), thu được 341mg ở

dạng bột màu trắng (chứa 22 %mol hợp chất trung gian 18.3). LC-MS (A): $t_R = 0,77$ phút; $[M+H]^+$: 300,0.

18.3. [3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-axetat, ở dạng muối natri

Cho NaOH 1M (0,88mL) vào huyền phù hợp chất trung gian 18.2 (335mg) trong EtOH (3mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 349mg ở dạng chất rắn màu be. LC-MS (A): $t_R = 0,39$ phút; $[M+H]^+$: 210,1.

18.4. 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 18.3 thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (B): $t_R = 1,41$ phút; $[M+H]^+$: 605,1.

Ví dụ 19: 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-phenyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit 2-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,15$ phút; $[M+H]^+$: 599,2.

Ví dụ 20: 2-(3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

20.1. Benzyl este của axit (3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 1-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)etanon thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (hộp Biotage, SNAP 10g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradient theo %B: 30 trên 4CV, từ 30 đến 70 trên 4CV, 70 trên 2CV, từ 70 đến 100 trên 2CV, 100 trên 2CV), thu được chất đồng phân vị trí triazol mong

muốn ở phân đoạn thứ hai. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH (triazol) ở 8,28ppm và CH₂ ở 5,1ppm. LC-MS (A): $t_R = 0,7$ phút; $[M+H]^+$: 260,1.

20.2. Axit (3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, hợp chất trung gian 20.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,25$ phút; $[M+H]^+$: 170,0.

20.3. 2-(3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 20.2 thay thế hợp chất trung gian 4.2 và DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (II), sau đó bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (B): $t_R = 1,38$ phút; $[M+H]^+$: 565,1.

Ví dụ 21: 2-[3-(1-hydroxy-etyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Cho NaBH₄ (1,3mg) vào dung dịch hợp chất của ví dụ 20 (40mg) trong THF (0,75mL) và EtOH (0,25mL) và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ 10. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung H₂O và chiết bằng DCM (3x). Làm bay hơi các lớp hữu cơ thu gom được và làm khô bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV), thu được 25mg ở dạng bột màu trắng. LC-MS (B): $t_R = 1,32$ phút; $[M+H]^+$: 567,1.

Ví dụ 22: 1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, axit (3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 4.2 và DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ phút; $[M+H]^+$: 536,4.

Ví dụ 23: 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

23.1. Tert-butyl este của axit (3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 2-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol và tert-butyl bromoaxetat thay thế benzyl bromoaxetat. Tinh thể thêm hợp chất này bằng LC-MS điều chế (VI). LC-MS (A): $t_R = 0,61$ phút; $[M+H]^+$: 261,2.

23.2. Axit 2-(3-(pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic, ở dạng muối hydroclorua

Cho HCl (4M trong dioxan; 2mL) vào huyền phù hợp chất trung gian 23.1 (263mg) trong dioxan (2mL). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cho vài giọt H₂O vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 26 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 263mg ở dạng chất rắn hơi vàng. LC-MS (A): $t_R = 0,29$ phút; $[M+H]^+$: 205,1.

23.3. 1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 23.2 thay thế hợp chất trung gian 4.2 và DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV), sau đó bằng TLC điều chế (0,5mm, DCM/MeOH 95/5). LC-MS (C): $t_R = 1,00$ phút; $[M+H]^+$: 600,1.

Ví dụ 24 và ví dụ 25: 2-(3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon và 2-(5-etyl-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Các tiền chất axit cho ví dụ 24 và 25:

Bước 24.1. Cho Amberlyst A21 (1,14g) vào etylaxetimidat hydroclorua (500mg) trong MeCN (6mL) và khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, lọc

hỗn hợp và rửa nhựa này bằng MeCN (1mL). Cho axit propanoic hydrazit (353mg) vào dịch lọc và khuấy huyền phù màu trắng thu được ở 50°C trong argon trong 4 giờ và ở 80°C qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng. Tinh chế bằng CC (hộp Biotage, SNAP 10g, dung môi A: DCM; dung môi B: MeOH; gradien theo %B: 10 trên 6CV, từ 10 đến 20 trên 3CV, 20 trên 6CV), sau đó là CC thứ hai (hộp Biotage, SNAP 10g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2; gradien theo %B: 25 trên 7CV, từ 25 đến 50 trên 3CV, 50 trên 5CV), thu được 3-etyl-5-metyl-1H-[1,2,4]triazol (125mg ở dạng dầu màu vàng). LC-MS (A): $t_R = 0,21$ phút; $[M+H]^+$: 112,4.

Bước 24.2: Thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 1, bước 1.8, 3-etyl-5-metyl-1H-[1,2,4]triazol từ bước 24.1 thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Thu được hỗn hợp các chất đồng phân vị trí: benzyl este của axit (3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic và benzyl este của axit (5-etyl-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic.

Bước 24.3: Thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 1, bước 1.9, các hợp chất trung gian từ bước 24.2 thay thế hợp chất trung gian 1.8. Thu được hỗn hợp các chất đồng phân vị trí (khoảng 1:1): axit (3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic và axit (5-etyl-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic.

Các hợp chất cuối cùng được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của ví dụ 11, bước 11.3, các hợp chất trung gian từ bước 24.3 thay thế hợp chất trung gian 4.2 và DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV), sau đó bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (I). Hòa tan cả hai phân đoạn trong DCM và rửa bằng nước (2x) và chiết các lớp nước bằng DCM (1x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc ra, làm bay hơi và làm khô bằng áp suất thấp.

Phân đoạn rửa giải thứ nhất (Ví dụ 24): 2-(3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon. LC-MS (C): $t_R = 1,00$ phút; $[M+H]^+$: 565,1.

Phân đoạn rửa giải thứ hai (Ví dụ 25): 2-(5-ethyl-3-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon. LC-MS (C): $t_R = 1,00$ phút; $[M+H]^+$: 565,5.

Ví dụ 26: 1-{{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}-etanon

26.1. Benzyl este của axit imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-axetic

Cho benzyl bromoaxetat (6,58mL), sau đó là Cs_2CO_3 (25,9g), vào dung dịch 4-azabenzimidazol (4,75g) trong DMF (80mL). Khuấy huyền phù thu được qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EA và rửa bằng nước (2x) và NH_4Cl bão hòa trong nước. Chiết các lớp nước bằng EA (2x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc ra và làm bay hơi bằng áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (hộp Biotage, SNAP 100g, dung môi A: DCM; dung môi B: DCM/MeOH 8:2; gradien theo %B: từ 0 đến 5 trên 3CV, 5 trên 5CV, từ 5 đến 15 trên 5CV, 15 trên 3CV), thu được 4,99g hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (B): $t_R = 0,59$ phút; $[M+H]^+$: 267,86.

26.2. Axit imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-axetic

Cho Pd/C (10%, 994mg) vào huyền phù màu vàng hợp chất trung gian 26.1 (4,99g) trong MeOH (30mL) và axit axetic (0,3mL) trong argon. Tạo chân không cho bình phản ứng và nạp argon ba lần, sau đó tạo chân không và nạp hydro hai lần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong hydro trong 5 giờ, lọc trên xelit và rửa xelit bằng MeOH. Làm bay hơi dịch lọc đến khô, thu được 2,41g chất rắn màu trắng nhạt, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS (B): $t_R = 0,15$ phút; $[M+H]^+$: 178,24.

26.3. 1-{{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 11, bước 11.3, hợp chất trung gian 26.2 thay thế hợp chất trung gian 4.2 và

DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV), sau đó bằng TLC điều chế (0,5mm, DCM/MeOH 95/5). LC-MS (A): $t_R = 0,8$ phút; $[M+H]^+$: 573,0.

Ví dụ 27: 2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

27.1. (R)-2-(4-(2-(triflometyl)-4-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)thiazol-5-yl)piperazin-2-yl)etan-1-ol, ở dạng muối hydroclorua

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, từ bước 1.1 đến bước 1.7, (R)-1-Boc-2-hydroxyetyl piperazin thay thế (S)-1-Boc-2-hydroxymetyl piperazin ở bước 1.3. LC-MS (A): $t_R = 0,69$ phút; $[M+H]^+$: 428,0.

27.2. 2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 12, hợp chất trung gian 27.1 thay thế hợp chất trung gian 11.2 và DCM thay thế DMF. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I), sau đó bằng TLC điều chế (0,5mm, DCM/MeOH 97/3). LC-MS (C): $t_R = 0,98$ phút; $[M+H]^+$: 565,2.

Ví dụ 28: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 5.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (V). LC-MS (C): $t_R = 1,16$ phút; $[M+H]^+$: 605,1.

Ví dụ 29: 2-(3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

29.1. Benzyl este của axit (3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol.

Tinh chế thêm bằng LC-MS điều chế (IV) trước khi tách hỗn hợp các chất đồng phân vị trí bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (V).

Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. LC-MS (A): $t_R = 0,68$ phút; $[M+H]^+$: 272,2.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic. (LC-MS (A): $t_R = 0,7$ phút; $[M+H]^+$: 272,2.

29.2. Axit (3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 29.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,32$ phút; $[M+H]^+$: 182,3. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH (triazol) ở 8,40ppm và N-CH₂-COOH ở 5,02ppm.

29.3. 2-(3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 29.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,11$ phút; $[M+H]^+$: 591,2.

Ví dụ 30: 2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 1.9 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,13$ phút; $[M+H]^+$: 593,2.

Ví dụ 31: 2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 3.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,06$ phút; $[M+H]^+$: 577,4.

Ví dụ 32: 2-(3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

32.1. Benzyl este của axit (3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-etyl-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí được tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (VI). Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: LC-MS (A): $t_R = 0,72$ phút; $[M+H]^+$: 246,2. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH_2CH_3 ở 2,72ppm và CH_2CO_2 ở 4,93ppm.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: LC-MS (A): $t_R = 0,71$ phút; $[M+H]^+$: 246,2. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa CH ở 8,08 ppm và CH_2CO_2 ở 4,96ppm.

32.2. Axit (3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 32.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,25$ phút; $[M+H]^+$: 156,2.

32.3. 2-(3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 32.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,04$ phút; $[M+H]^+$: 564,9.

Ví dụ 33: 2-(5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

33.1. Axit (5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 32.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,22$ phút; $[M+H]^+$: 156,1.

33.2. 2-(5-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 33.1 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,03$ phút; $[M+H]^+$: 565,2.

Ví dụ 34: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 4.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,08$ phút; $[M+H]^+$: 579,2.

Ví dụ 35: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 16.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (II), sau đó bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,00$ phút; $[M+H]^+$: 551,2.

Ví dụ 36: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

36.1. Axit (5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 16.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,19$ phút; $[M+H]^+$: 142,2.

36.2. 1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 36.1 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,00$ phút; $[M+H]^+$: 551,1.

Ví dụ 37: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 17.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (B): $t_R = 1,37$ phút; $[M+H]^+$: 581,1.

Ví dụ 38: 2-(3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

38.1. Benzyl este của axit (3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-(diflometyl)-1H-1,2,4-triazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Tinh chế sản phẩm thô bằng CC (hộp Biotage, SNAP 50g, dung môi A: Hep; dung môi B: EA; gradien theo %B: 30 trên 5CV, từ 30 đến 70 trên 5CV, 70 trên 3CV, từ 70 đến 100 trên 2CV, 100 trên 1CV), thu được hai chất đồng phân vị trí:

Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (5-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: dầu màu vàng. LC-MS (A): $t_R = 0,78$ phút; $[M+H]^+$: 268,2.

Phân đoạn rửa giải thứ hai: Benzyl este của axit (3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic: chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS (A): $t_R = 0,77$ phút; $[M+H]^+$: 268,1.

38.2. Axit (3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-axetic từ bước 38.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,26$ phút; $[M+H]^+$: 178,2.

38.3. 2-(3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 38.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (A): $t_R = 0,86$ phút; $[M+H]^+$: 573,0.

Ví dụ 39: 1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, axit (3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,08$ phút; $[M+H]^+$: 550,0.

Ví dụ 40: 2-(3-etyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

40.1 benzyl este của axit (3-etyl-pyrazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.8, 3-etyl-1H-pyrazol thay thế 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol. Hỗn hợp các chất đồng phân vị trí được tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng chiral (VII). Phân đoạn rửa giải thứ nhất: Benzyl este của axit (3-etyl-pyrazol-1-yl)-axetic: LC-MS (A): $t_R = 0,82$ phút; $[M+H]^+$: 245,1. Quan sát thấy tín hiệu Roesy giữa pyrazol-CH ở 7,37 ppm và CH_2CO_2 ở 4,91 ppm.

40.2 axit (3-etyl-pyrazol-1-yl)-axetic

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.9, benzyl este của axit (3-etyl-pyrazol-1-yl)-axetic từ bước 40.1 thay thế hợp chất trung gian 1.8. LC-MS (A): $t_R = 0,43$ phút; $[M+H]^+$: 155,4.

40.3. 2-(3-etyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, hợp chất trung gian 40.2 thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,14$ phút; $[M+H]^+$: 564,0.

Ví dụ 41: 2-(3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 27, bước 27.2, axit (3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic thay thế axit (3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetic. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (IV). LC-MS (C): $t_R = 1,15$ phút; $[M+H]^+$: 576,2.

Ví dụ 42: 1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, axit (3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic thay thế hợp chất trung gian 1.9. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,07$ phút; $[M+H]^+$: 536,2.

Ví dụ 43: 2-(3-etyl-pyrazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, hợp chất trung gian 40.2 thay thế hợp chất trung gian 1.9. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,12$ phút; $[M+H]^+$: 550,0.

Ví dụ 44: 2-(3-cyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-[(S)-2-hydroxymethyl-4-[2-trifluoromethyl-4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl]-ethanon

Hợp chất này được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, bước 1.10, axit (3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)acetic thay thế hợp chất trung gian 1.9. Tinh chế sản phẩm thô bằng LC-MS điều chế (I). LC-MS (C): $t_R = 1,13$ phút; $[M+H]^+$: 562,2.

II. Thử nghiệm sinh học

A) Thử nghiệm FLIPR

Hoạt tính sinh học của các hợp chất được thử nghiệm bằng thiết bị đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang (flometric imaging plate reader - FLIPR: Molecular Devices), sử dụng các tế bào CHO-K1 được xử lý di truyền biểu hiện CXCR3A của người (GenBank: AY242128) liên kết với protein G (G α 16). Đưa các tế bào vào đĩa vào ngày trước khi thử nghiệm sinh học trong môi trường F12 có bổ sung 10% FBS và G418 và các chất kháng sinh hygromycin để giữ sự chọn lọc tái tổ hợp. Vào ngày thử nghiệm sinh học, rửa các tế bào và nạp thuốc nhuộm trong một giờ bằng Fluo-4-AM (Invitrogen) trong dung dịch muối cân bằng Hanks (Invitrogen), được đệm bằng 20 mM Hepes ở pH 7,4 và natri bicarbonat (0,038%), chứa 5 mM probenecid. Dung dịch đệm này, nhưng không có thuốc nhuộm và chứa probenecid ở nồng độ 2,5 mM, cũng được sử dụng cho các bước rửa (dung dịch đệm rửa); hoặc không có cả thuốc nhuộm và probenecid nhưng có bổ sung 0,1% BSA cho các bước pha loãng hợp chất (dung dịch đệm pha loãng). Rửa các tế bào để sạch thuốc nhuộm dư và bổ sung 60 microlít dung dịch đệm rửa vào. Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và được pha loãng theo dãy nồng độ trong dung dịch đệm pha loãng đến nồng độ cần thiết đối với đường cong đáp ứng liều ức chế. Sau 10 phút ủ ở 37°C, 10 microlít của mỗi dung dịch pha loãng hợp chất được chuyển từ đĩa hợp chất đến đĩa chứa các tế bào tái tổ hợp trong thiết bị FLIPR theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị. Sau khi đọc dữ liệu cơ sở, cho 10 microlít chất chủ vận CXCL10 ở nồng độ 20 nM (từ Peprotech) vào, lại sử dụng thiết bị FLIPR. Những thay đổi về sự phát huỳnh quang được theo dõi trước và sau khi bổ sung các hợp chất thử nghiệm.

Các giá trị đỉnh phát xạ ở trên mức cơ sở sau khi bổ sung CXCL10 được xuất ra sau khi trừ đi giá trị đường cơ sở.

Các giá trị IC_{50} tính được có thể thay dao động phụ thuộc vào hiệu quả thử nghiệm hàng ngày. Những dao động kiểu này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong trường hợp các giá trị IC_{50} được xác định vài lần cho cùng một hợp chất, thì các giá trị trung bình được đưa ra. Dữ liệu được nêu trong Bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ số	FLIPR: IC_{50} (nM)	Ví dụ số	FLIPR: IC_{50} (nM)
1	6,7	23	35
2	6,0	24	7,6
3	3,0	25	3,6
4	1,8	26	3,5
5	4,0	27	5,2
6	4,6	28	1,1
7	3,1	29	5,5
8	10	30	4,4
9	1,3	31	4,4
10	1,1	32	2,6
11	3,4	33	27
12	6,9	34	4,5
13	1,2	35	2,9
14	0,7	36	8,0
15	2,3	37	5,7
16	3,9	38	8,6
17	5,9	39	1,0
18	510	40	1,6
19	42	41	0,45
20	6,4	42	1,0
21	4,3	43	1,2
22	1,6	44	0,38

B) Thử nghiệm nội bào hóa thụ thể

Các dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và pha loãng theo dãy nồng độ bằng PBS chứa 0,5% BSA đến các nồng độ cần thiết đối với đường cong đáp ứng liều ức chế. Sau đó, các hợp chất được pha

loãng được trộn với cùng thể tích của CXCL10 (Peprotech) được pha loãng bằng PBS. Cho toàn bộ máu tĩnh mạch người đã chống đông vào hỗn hợp, sau đó ủ trong thiết bị ủ CO₂ ở 37°C để thực hiện nội bào hóa thụ thể bằng phối tử (nồng độ CXCL10 cuối là 9 nM). Sau 30 phút, trộn máu với các thụ thể đặc hiệu CD4 và CXCR3 có nhãn phát huỳnh quang (Becton Dickinson) và ủ trên đá trong 10 phút. Sau đó, trộn các mẫu với dung dịch làm tan BD FACS (Becton Dickinson) để loại bỏ các tế bào hồng cầu máu. Sau khi rửa các tế bào bằng PBS chứa 0,5% BSA, các mẫu được phân tích bằng thiết bị đếm dòng (FACS Canto II, Becton Dickinson). Để phân tích dữ liệu bằng phần mềm FACSDiva (Becton Dickinson), mức phát huỳnh quang trung bình tương ứng với mức biểu hiện bề mặt tế bào CXCR3 được xác định trên các tế bào dương tính với CD4. Phần mềm GraphPad Prism hoặc phần mềm tương tự được sử dụng để đưa dữ liệu vào thành chỉ một đường cong đáp ứng liều vị trí đơn lẻ và để tính toán các giá trị IC₅₀.

Các giá trị IC₅₀ tính được có thể thay dao động phụ thuộc vào hiệu quả thử nghiệm hàng ngày. Những dao động kiểu này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong trường hợp các giá trị IC₅₀ được xác định vài lần cho cùng một hợp chất, thì các giá trị trung bình được đưa ra. Dữ liệu được nêu trong Bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ số	IC ₅₀ nội bào hóa (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ nội bào hóa (nM)
1	415	23	2730
2	463	24	355
3	191	25	664
4	283	26	74,2
5	328	27	235
6	778	28	214
7	2270	29	157
8	3200	30	170
9	1520	31	73,8
10	961	32	93,3
11	339	33	652
12	324	34	84,8
13	1050	35	102
14	199	36	451

15	1660	37	393
16	542	38	258
17	1290	39	46,3
18	6500	40	32,7
19	3310	41	30,2
20	2380	42	59,7
21	737	43	40,3
22	105	44	76,0

C) Thử nghiệm hERG Q-Patch

Các hợp chất được đánh giá về sự phong bế kênh hERG K bằng cách sử dụng các tế bào CHO biểu hiện ổn định gen hERG (mã số truy cập: U04270, bSys, Witterswil, Switzerland) và hệ điều hành rô bốt QPatch (Sophion, Ballerup, Denmark) ở chế độ tế bào đơn ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào sinh trưởng trong các bình nuôi cấy ở 37°C trong 5% CO₂, trong môi trường nuôi cấy (Hỗn hợp dinh dưỡng Ham's F-12, Invitrogen 21765-029) có bổ sung 9% (thể tích/thể tích) huyết thanh thai bò, 0,9% Penixilin/Streptomycin (10,000 U/mL, Invitrogen 15140148), 100 µg/mL Hygromycin B (Invitrogen 10687010). Khi các tế bào hợp dòng ~80% (mỗi 2-3 ngày), chúng được tách ra để nuôi cấy thêm hoặc được sử dụng để điện sinh lý. Đối với việc nuôi cấy thêm, các tế bào được tách ra bằng dung dịch 0,25% Trypsin EDTA (Invitrogen 25200-056) và phân đoạn tế bào (10-30%) lại được tạo hạt trong môi trường nuôi cấy. Đối với việc điện sinh lý, vào ngày thử nghiệm, các tế bào được tách ra bằng dung dịch 0,25% Trypsin EDTA và tất cả các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường huyền phù (293 SFM II, Invitrogen 11686-029) có bổ sung 20 mM HEPES và 0,04 mg/mL chất ức chế Trypsin. Các tế bào được giữ trong môi trường huyền phù ở nhiệt độ 32-35°C bằng rô bốt QPatch cho đến khi sử dụng, vào thời điểm đó các phần phân ước được chuyển vào dung dịch ngoại bào (tính bằng mM: NaCl 150; KCl 4; CaCl₂ 1,2; MgCl₂ 1; HEPES 10; pH 7,4 có NaOH) chứa 0,3 % thể tích/thể tích DMSO và đưa vào các đĩa thử nghiệm. Dòng K⁺ được đo bằng phương pháp kẹp điện áp tẩm trơn ở chế độ toàn tế bào trong dung dịch bên trong (tính bằng mM: KCl, 140; NaCl, 10; MgCl₂, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH = 7,2 có KOH). Những dòng này được lọc thông thấp bằng cách sử dụng thiết bị lọc bên trong Bessel của rô bốt QPatch với tần số ngưỡng 2 kHz và được số hóa ở 10 kHz. Dòng phân cực K⁺ được tạo ra từ điện

áp giữ -80 mV bằng cách phân cực 500-ms đến +20 mV, sau đó lại phân cực 500-ms đến -40 mV; biên độ dòng phân cực được xác định vào cuối quá trình phân cực đến -40 mV. Mô hình xung được lặp lại mỗi 10 giây trong quá trình thử nghiệm, dòng K^+ đường cơ sở được xác định sau 3 phút trong dung dịch ngoại bào, sau đó đưa dung dịch thử nghiệm chứa hợp chất vào, và dòng K^+ với sự có mặt của hợp chất được xác định trong 3 phút sau khi đưa vào các tế bào. Dung dịch thử nghiệm tương ứng được điều chế bằng cách (1) hòa tan hợp chất thử nghiệm trong DMSO tinh khiết, (2) pha loãng dung dịch DMSO này bằng dung dịch ngoại bào, và (3) bổ sung thêm DMSO, sao cho dung dịch thử nghiệm cuối có nồng độ hợp chất thử nghiệm 300 nM hoặc 3000 nM và chứa 0,3 % thể tích/ thể tích DMSO. Tác dụng của các hợp chất được đánh giá theo mức phong bế % bằng cách chia dòng với sự có mặt của hợp chất cho dòng đường cơ sở; hai hoặc ba thử nghiệm được thực hiện cho mỗi hợp chất và giá trị cuối cùng là trung bình các kết quả của mỗi thử nghiệm. Dữ liệu được nêu trong Bảng 3.

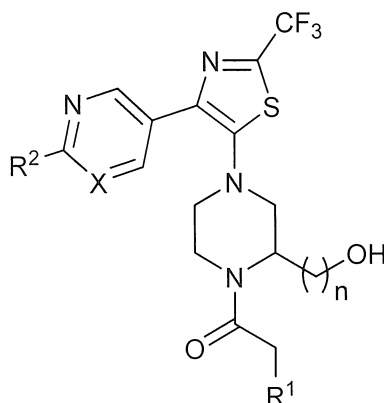
Bảng 3

Ví dụ số	Nồng độ [nM]	% phong bế	Nồng độ [nM]	% phong bế
1	300	2	3000	12
2	300	-3	3000	-4
3	300	0	3000	12
4	300	4	3000	13
5	300	-2	3000	7
6	300	13	3000	23
7	300	24	3000	45
8	300	19	3000	54
9	300	8	3000	24
10	300	2	3000	12
11	300	5	3000	11
12	300	1	3000	3
13	300	5	3000	17
14	300	14	3000	62
15	300	8	3000	35
16	300	1	3000	1
17	300	2	3000	6
18	300	6	3000	13
19	300	6	3000	41
20	300	2	3000	3

22	300	4	3000	15
27	300	1	3000	4
28	300	6	3000	40
29	300	4	3000	38
30	300	-2	3000	25
31	300	2	3000	23
32	300	0	3000	19
33	300	-5	3000	6
34	300	10	3000	34
35	300	11	3000	25
36	300	10	3000	19
37	300	4	3000	9
39	300	1	3000	32
40	300	5	3000	47
41	300	12	3000	60
42	300	2	3000	15
43	300	5	3000	25
44	300	5	3000	34

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

X là N hoặc CH;

R^1 là heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm hai vòng hoặc một vòng có từ 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_{1-4}) alkyl; (C_{3-6}) cycloalkyl; (C_{1-4}) alkoxy; (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl; (C_{1-2}) alkyl-carbonyl; hydroxy- (C_{1-4}) alkyl; halogen; (C_{1-2}) floalkyl; phenyl; và heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm một vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần bằng (C_{1-4}) alkyl; và

R^2 là (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

X là N;

R^1 là nhóm heteroaryl một vòng 5 cạnh chứa 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ độc lập được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl và (C_{1-2}) floalkyl; hoặc vòng thơm hai vòng 9 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ không được thế hoặc được thế một lần bằng (C_{1-4}) alkoxy hoặc halogen; và

R^2 là (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc triflometyl;

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

R^1 là nhóm heteroaryl một vòng 5 cạnh chứa 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ độc lập được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các phần tử thay thế này độc lập được chọn từ nhóm gồm có (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl và (C_{1-2}) floalkyl;

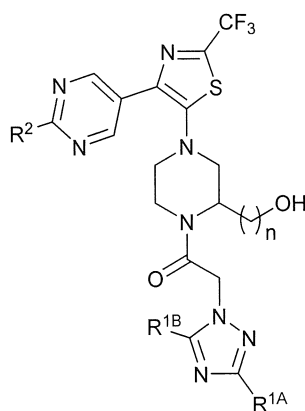
hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

R^2 là triflometyl;

hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có Công thức (I_{TA}):



Công thức (I_{TA})

trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R^{1A} là hydro, (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, (C_{1-2}) alkyl-cacbonyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-2}) floalkyl, phenyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroaryl này là vòng thơm một vòng 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, và trong đó heteroaryl này độc lập không được thế hoặc được thế một lần bằng (C_{1-4}) alkyl;

R^{1B} là hydro hoặc (C_{1-4}) alkyl; và

R^2 là (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-4}) alkoxy hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{1-2}) alkoxy- (C_{1-2}) alkyl, hydroxy- (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{1-2}) floalkyl;

hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R^{1A} là (C_{1-4}) alkyl hoặc (C_{3-6}) cycloalkyl;

hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó:

R^{1B} là hydro;

hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó:

R^{1B} là methyl;

hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 9, trong đó:

R^2 là triflometyl;

hoặc muối của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(S)-4-[4-(2-etoxy-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-xyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(S)-4-[4-(2-xyclopropyl-pyrimidin-5-yl)-2-triflometyl-thiazol-5-yl]-2-hydroxymetyl-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(6-triflometyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-benzoimidazol-1-yl-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-flo-indol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metoxi-indol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-[3-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-phenyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-axetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-[3-(1-hydroxy-etyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-etyl-5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-etyl-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-hydroxymethyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-etanon;

2-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-triflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

2-(3-xyclobutyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-tert-butyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(5-etyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-isopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-etyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(5-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metoxymetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon; và

2-(3-diflometyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

hoặc muối của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

2-(3-etyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

2-(3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

2-(3-etyl-pyrazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon; và

2-(3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-1-{(S)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

hoặc muối của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

1-{(R)-2-hydroxymetyl-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-etanon;

hoặc muối của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

2-(3-ethyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-etanon;

hoặc muối của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

1-{(R)-2-(2-hydroxy-ethyl)-4-[2-triflometyl-4-(2-triflometyl-pyrimidin-5-yl)-thiazol-5-yl]-piperazin-1-yl}-2-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-etanon;

hoặc muối của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc muối được dụng nó, làm hoạt chất, và ít nhất một tá dược không có hoạt tính chữa bệnh.