



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

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

(11)



1-0033079

(51)⁷ C07D 211/36; C07D 413/06; A61P 1/00; (13) B
A61P 17/06; A61P 19/02; A61P 25/00;
A61P 27/02; A61P 29/00; A61P 37/02;
A61P 43/00; C07D 211/38; C07D
211/44; C07D 211/96; C07D 401/06;
C07D 405/06; A61K 31/451; A61K
31/454

(21) 1-2018-03038

(22) 27/01/2017

(86) PCT/JP2017/002924 27/01/2017

(87) WO 2017/131156 03/08/2017

(30) 2016-015512 29/01/2016 JP; 2016-212629 31/10/2016 JP

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/12/2018 369A

(73) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)

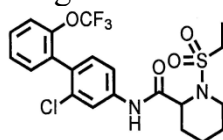
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038666, Japan

(72) HAYASHI, Shinnosuke (JP); VALLET, Martial (FR); YOKOSAKA, Shinya (JP);
OSUMI, Kazuya (JP); AOKI, Takumi (JP); MEGURO, Hiroyuki (JP); KAINO, Mie
(JP); TAKAGAKI, Kozue (JP); TAKAHASHI, Takehiro (JP).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẪN XUẤT AMIN DẠNG VÒNG, THUỐC CHỨA DẪN XUẤT NÀY, CHẤT
ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MỖ CÔI γ LIÊN QUAN ĐẾN RETINOIT, VÀ CHẤT TRỊ
LIỆU HOẶC NGĂN NGỪA BỆNH

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hoạt tính đối kháng thụ thể mồ côi γ liên quan đến retinoit và thể hiện tác dụng trị liệu hoặc tác dụng ngăn ngừa đối với các bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến hoặc bệnh dị ứng, bao gồm bệnh viêm da dị ứng hoặc bệnh tương tự, như viêm da do tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa. Sáng chế đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức dưới đây hoặc muối được dụng của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amin dạng vòng và sử dụng nó trong y tế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tự miễn là thuật ngữ chung chỉ các bệnh trong đó các đáp ứng miễn dịch quá mức tấn công tế bào và mô bình thường của một cá thể, dẫn đến các triệu chứng, và ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp, viêm màng bồ đào, hoặc đau đa cơ do thấp khớp.

Bệnh dị ứng là bệnh có nguồn gốc từ các đáp ứng miễn dịch quá mức với các kháng nguyên cụ thể, và ví dụ về các bệnh này bao gồm viêm da dị ứng, viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng (dị ứng phấn hoa), viêm kết mạc dị ứng, viêm dạ dày ruột dị ứng, hen phế quản, hen ở trẻ nhỏ, hoặc dị ứng thức ăn.

Nhiều cơ chế khác nhau đã được đề xuất đối với sự tấn công và tiến triển của các bệnh tự miễn và bệnh dị ứng. Là một trong số các cơ chế này, được biết là tế bào Th17, một trong số nhóm con của tế bào T giúp đỡ, và IL-17, là xytokin viêm được tạo ra bởi tế bào Th17, đóng vai trò quan trọng trong sự tấn công và tiến triển của các bệnh tự miễn và bệnh dị ứng (Tài liệu không phải patent 1 và 2).

IL-17 tác động lên nhiều tế bào khác nhau, như nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, nội mô mạch tế bào, và các đại thực bào, và có liên quan đến sự kích ứng các xytokin viêm, chemokin, metalloprotease và các chất điều tiết viêm khác và sự di cư của các bạch cầu trung tính. Do đó, được cho là tác dụng kháng viêm hiệu quả được thể hiện nếu việc sản xuất hoặc chức năng của IL-17 có thể được ức chế, và các nghiên cứu lâm sàng về kháng thể kháng IL-17 với các chỉ định cho nhiều bệnh tự miễn khác nhau đã được thực hiện.

Gần đây, ngày càng rõ ràng là thụ thể mô côi γ liên quan đến retinoit (sau đây được gọi là ROR γ), là một thụ thể nhân, có chức năng như là yếu tố phiên mã cần thiết cho quá trình biệt hóa và tăng sinh của tế bào Th17 và sự biểu hiện của IL-17 (Tài liệu không phải patent 3), và được chỉ ra là việc ức chế sự biểu hiện hoặc chức năng của ROR γ dẫn đến ức chế quá trình biệt hóa và hoạt hóa tế bào Th17 và việc sản xuất IL-17 (Tài liệu không phải patent 4).

Đã được báo cáo rằng mức độ biểu hiện của ROR γ trong tế bào đơn nhân máu ngoại biên hoặc mô da ở bệnh nhân mắc bệnh tự miễn (bệnh đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, luput ban đỏ hệ thống, v.v.) hoặc bệnh nhân mắc bệnh dị ứng (viêm da dị ứng, v.v.) cao hơn ở các cá thể khỏe mạnh (Tài liệu không phải patent 5 đến 7). Đã được báo cáo rằng, ở chuột bị bất hoạt gen của ROR γ , trạng thái bệnh của mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột, mẫu động vật mắc bệnh đa xơ cứng, được ức chế và rằng các triệu chứng bệnh tự miễn, như viêm ruột kết, và các triệu chứng của bệnh dị ứng, như hen, được ức chế (Tài liệu không phải patent 3, 8 và 9).

Hơn nữa, được gợi ý rằng liên kết giữa ROR γ và chất đồng hoạt hóa là cần thiết cho ROR γ để thực hiện chức năng như một yếu tố phiên mã (Tài liệu không phải patent 10). Do đó, chất đối kháng ROR γ , một hợp chất ức chế liên kết giữa ROR γ và chất đồng hoạt hóa, được mong đợi là hữu ích để làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa đối với các bệnh tự miễn hoặc bệnh dị ứng.

Mặt khác, làm chất đối kháng ROR γ ,
N-(5-(N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)sulfamoyl)-4-methylthiazol-2-yl)acetamid (Tài liệu không phải patent 11), dẫn xuất azol được thế (Tài liệu patent 1), như axit
6-(2-clo-4-methylphenyl)-3-(4-cyclopropyl-5-(3-neopentylcyclobutyl)isoxazol-3-yl)-5-oxohexanoic, và dẫn xuất sulfonylbenzen (Tài liệu patent 2), như N-(5-(2-clobenzoyl)-4-(3-clophenyl)thiazol-2-yl)-2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)acetamid, đã được báo cáo trước đó, nhưng các hợp chất có cấu trúc amin dạng vòng, như piperidin-2-carboxamid được thế ở vị trí 1, chưa được bộc lộ.

Dưới dạng hợp chất có cấu trúc amin dạng vòng, như piperidin-2-carboxamid được thế ở vị trí 1,

(S)-1-(2-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)acetyl)-N-(1-ethyl-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)piperidin-2-carboxamid, v.v. đã được báo cáo là chất chủ vận thụ thể cannabinoit 2 (Tài liệu patent 3), và

(R)-N-(5-benzyl-4-phenylthiazol-2-yl)-1-(2-cyclopentylacetyl)piperidin-2-carboxamid, v.v. đã được báo cáo là axyl-coenzym A: chất ức chế diacylglycerol axyltransferaza 1 (Tài liệu patent 4), nhưng tác dụng của các hợp chất này lên ROR γ chưa được bộc lộ cũng như là gợi ý.

Dưới dạng chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng, (S)-(3-(5-(4-flobenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)(4-flophenyl)metanon, v.v. đã được báo cáo là chất điều biến dị lập thể dương của thụ thể glutamat hướng chuyên

hóa (Tài liệu patent 5), nhưng dữ liệu cụ thể về hiệu quả thuốc của các hợp chất này đến bệnh đa xơ cứng chưa được chỉ ra, và tính hữu ích cũng chưa được thể hiện. Trong tài liệu patent 5, tác dụng của các hợp chất này lên ROR γ chưa được bộc lộ cũng như gợi ý, và hợp chất có cấu trúc piperidin-2-carboxamit được thể ở vị trí 1 chưa được bộc lộ.

Tài liệu liên quan

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: JP 2012-236822 A

Tài liệu patent 2: WO 2012/027965

Tài liệu patent 3: WO 2010/096371

Tài liệu patent 4: WO 2010/007046

Tài liệu patent 5: WO 2006/129199

Tài liệu không phải patent

Tài liệu không phải patent 1: Chen et al., International Immunopharmacology, 2011, Vol. 11, p.536-542

Tài liệu không phải patent 2: Hofmann et al., Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2016, Vol. 16, p.451-457

Tài liệu không phải patent 3: Ivanov et al., Cell, 2006, Vol. 126, p.1121-1133

Tài liệu không phải patent 4: Jetten, Nuclear Receptor Signaling, 2009, Vol. 7, e003

Tài liệu không phải patent 5: Hamzaoui et al., Medical Science Monitor, 2011, Vol. 17, p.CR227-234

Tài liệu không phải patent 6: Ma et al., Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014, Vol. 28, p.1079-1086

Tài liệu không phải patent 7: Zhao et al., British Journal of Dermatology, 2009, Vol. 161, p.1301-1306

Tài liệu không phải patent 8: Leppkes et al., Gastroenterology, 2009, Vol. 136, p.257-267

Tài liệu không phải patent 9: Jetten et al., The Journal of Immunology, 2007, Vol. 178, p.3208-3218

Tài liệu không phải patent 10: Li et al., Molecular Endocrinology, 2010, Vol. 24, p.923-929

Tài liệu không phải patent 11: Burris et al., Nature, 2011, Vol. 472, p.491-494

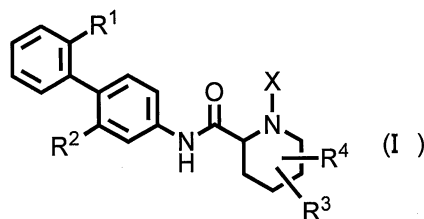
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để điều trị thực sự các bệnh tự miễn và bệnh dị ứng, các steroid hoặc các chất ức chế miễn dịch tác động lên toàn bộ hệ miễn dịch được sử dụng làm thuốc nội khoa. Tuy nhiên, do các quan tâm về các tác dụng phụ nghiêm trọng, như lây nhiễm, hiện nay có nhiều trường hợp lâm sàng trong đó việc sử dụng phải thực hiện gián đoạn trước khi thu được hiệu quả thuốc đầy đủ. Do đó, được mong muốn là phát triển thuốc mới nhắm đến phân tử đóng vai trò quan trọng trong cơ chế của sự tấn công và tiến triển của bệnh tự miễn và bệnh dị ứng.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa đối với bệnh tự miễn hoặc dị ứng bệnh dựa vào tác dụng ức chế chức năng của $ROR\gamma$ bởi hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu hơn để giải quyết các vấn đề nêu trên và tìm ra dẫn xuất amin dạng vòng mới có hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức (I) dưới đây:



trong đó

R^1 là nhóm alkyloxy có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

R^2 là nguyên tử halogen;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

X là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$ hoặc $-S(=O)_2-R^6$;

n là số nguyên từ 0 đến 5;

R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm heteroaryl, bất kỳ nguyên tử hydro của nó tùy

ý được thế bằng nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^6 là nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon;

R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc muối được dụng của nó.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) được nêu ở trên, tốt hơn là R^1 là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, R^2 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm hydroxy, R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, hoặc nhóm heteroaryl, bất kỳ nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nhóm metyl, R^6 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Trong trường hợp này, hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$ cao hơn có thể được mong đợi.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) nêu trên, tốt hơn nữa là R^1 là nhóm metoxy, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, R^2 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nhóm hydroxy, R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo, n là số nguyên từ 0 đến 4, R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh, bất kỳ nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nhóm metyl, R^6 là nhóm metyl hoặc nhóm etyl, R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, và R^8 là nguyên tử hydro, nhóm metyl, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Trong trường hợp này, hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$ cao hơn có thể được mong đợi, và hơn nữa, tác dụng trị liệu vượt trội hoặc tác dụng ngăn ngừa ở bệnh tự miễn, như bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, hoặc bệnh dị ứng, như dị ứng viêm da, có thể

được mong đợi.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) nêu trên, còn ưu tiên hơn là R^1 là nhóm triflometoxy, R^2 là nguyên tử clo, R^3 là nguyên tử hydro, R^4 là nguyên tử hydro, X là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$, n là số nguyên từ 0 đến 3, R^5 là nhóm methyl, nhóm triflometyl, nhóm $-N(R^7)R^8$, hoặc imidazolyl, triazolyl, hoặc tetrazolyl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl, R^7 là nguyên tử hydro, nhóm methyl, hoặc nhóm etyl, và R^8 là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm metylsulfonyl, hoặc nhóm etylsulfonyl.

Trong trường hợp này, hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$ cao hơn có thể được mong đợi, và hơn nữa, tác dụng trị liệu vượt trội hoặc tác dụng ngăn ngừa ở bệnh tự miễn, như bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, hoặc bệnh dị ứng, như dị ứng viêm da, có thể được mong đợi.

Sáng chế đề xuất thuốc và chất đối kháng $ROR\gamma$, mỗi trong số các chất này mà chứa dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) nêu trên hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Thuốc nêu trên tốt hơn là chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa dùng cho bệnh tự miễn hoặc dị ứng bệnh, tốt hơn nữa là chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa nêu trên cho bệnh tự miễn, tốt hơn nữa là chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa viêm da dị ứng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa nêu trên cho bệnh dị ứng, và tốt hơn nữa là chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh viêm da tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa nêu trên cho bệnh viêm da dị ứng.

Vì dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$, nó có thể ức chế hiệu quả chức năng của $ROR\gamma$ và có thể được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc bệnh dị ứng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 20 đến sự tăng điểm triệu chứng thần kinh ở mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột.

FIG. 2 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 29 đến sự tăng điểm triệu chứng thần kinh ở mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột.

FIG. 3 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 57 đến sự tăng điểm triệu chứng thần kinh ở mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột.

FIG. 4 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 20 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu bệnh vẩy nến của chuột do imiquimod gây ra.

FIG. 5 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 29 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu bệnh vảy nến của chuột do imiquimod gây ra.

FIG. 6 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 57 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu bệnh vảy nến của chuột do imiquimod gây ra.

FIG. 7 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 20 đến sự tăng mức độ sưng tai ở mẫu viêm da dị ứng của chuột do dinitroflobenzen gây ra.

FIG. 8 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 29 đến sự tăng mức độ sưng tai ở mẫu viêm da dị ứng của chuột do dinitroflobenzen gây ra.

FIG. 9 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 57 đến sự tăng mức độ sưng tai ở mẫu viêm da dị ứng của chuột do dinitroflobenzen gây ra.

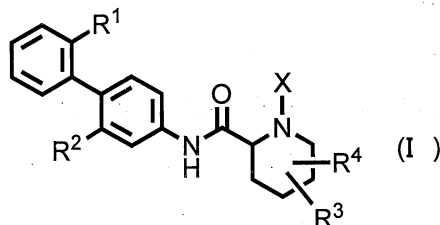
FIG. 10 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 20 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu viêm da cơ địa của chuột do oxazolon gây ra.

FIG. 11 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 29 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu viêm da cơ địa của chuột do oxazolon gây ra.

FIG. 12 là đồ thị thể hiện tác dụng ức chế của hợp chất ví dụ 57 đến sự tăng độ dày tai ở mẫu viêm da cơ địa của chuột do oxazolon gây ra.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế được đặc trưng bởi việc được biểu diễn bằng công thức chung (I) dưới đây:



trong đó

R^1 là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

R^2 là nguyên tử halogen;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

X là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$ hoặc $-S(=O)_2-R^6$;

n là số nguyên từ 0 đến 5;

R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được

thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^6 là nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon;

R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả dưới đây được định nghĩa như sau, trừ khi được quy định khác.

Thuật ngữ “nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, hoặc nhóm isopropyl.

Thuật ngữ “nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng có 1 đến 5 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hydrocacbon no mạch nhánh có 3 đến 5 nguyên tử cacbon, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm neopentyl, hoặc nhóm tert-pentyl.

Thuật ngữ “nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propyloxy, hoặc nhóm isopropyloxy.

Thuật ngữ “nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butanoyl, hoặc nhóm 2-metylpropanoyl.

Thuật ngữ “nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm metylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm propylsulfonyl, hoặc nhóm isopropylsulfonyl.

Thuật ngữ “nhóm heteroaryl” nghĩa là nhóm thơm dị vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm furyl, nhóm thiazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl, hoặc nhóm triazinyl.

Thuật ngữ “nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh” nghĩa là nhóm thơm dị vòng có 5 nguyên tử cấu thành vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm furyl, nhóm thiazolyl, nhóm

imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxadiazolyl hoặc tetrazolyl.

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iốt.

Thuật ngữ “nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen” nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nguyên tử halogen như được xác định ở trên, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm flometyl, nhóm diflometyl, triflometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm trifloetyl, nhóm triclometyl, hoặc nhóm tricloetyl.

Thuật ngữ “nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo” nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm trifloetyl, nhóm triclometyl, hoặc nhóm tricloetyl.

Thuật ngữ “nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo” nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó có thể được thế bằng nguyên tử flo, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 2-floetyl, hoặc nhóm trifloetyl.

Thuật ngữ “nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen” nghĩa là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó mỗi nguyên tử độc lập được thế bằng nguyên tử halogen như được xác định ở trên, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propyloxy, nhóm isopropyloxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm 2-floetoxo, nhóm trifloetoxo, nhóm triclometoxy, hoặc nhóm tricloetoxo.

Thuật ngữ “nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo” nghĩa

là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propyloxy, nhóm isopropyloxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm 2-floetoxy, nhóm trifloetoxy, nhóm triclometoxy, hoặc nhóm tricloetoxy.

Thuật ngữ “nhóm metoxy, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo” nghĩa là nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, hoặc nhóm triflometoxy.

Thuật ngữ “nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm heteroaryl như được xác định ở trên, nguyên tử hydro bất kỳ của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyrolyl, nhóm furyl, nhóm thiazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm triazinyl, nhóm metylthienyl, nhóm dimethylthienyl, nhóm etylthienyl, nhóm methylpyrolyl, nhóm dimethylpyrolyl, nhóm etylpyrolyl, nhóm methylfuryl, nhóm dimethylfuryl, nhóm etylfuryl, nhóm methylthiazolyl, nhóm dimethylthiazolyl, nhóm etylthiazolyl, nhóm methylimidazolyl, nhóm dimethylimidazolyl, nhóm etylimidazolyl, nhóm metyloxazolyl, nhóm dimetyloxazolyl, nhóm etyloxazolyl, nhóm methylpyrazolyl, nhóm dimethylpyrazolyl, nhóm etylpyrazolyl, nhóm methylisothiazolyl, nhóm dimethylisothiazolyl, nhóm etylisothiazolyl, nhóm methylisoxazolyl, nhóm dimethylisoxazolyl, nhóm etylisoxazolyl, nhóm methyltriazolyl, nhóm dimethyltriazolyl, nhóm etyltriazolyl, nhóm metyloxadiazolyl, nhóm dimetyloxadiazolyl, nhóm etyloxadiazolyl, nhóm metyltetrazolyl, nhóm etyltetrazolyl, nhóm methylpyridyl, nhóm dimethylpyridyl, nhóm etylpyridyl, nhóm methylpyridazinyl, nhóm dimethylpyridazinyl, nhóm etylpyridazinyl, nhóm methylpyrimidinyl, nhóm dimethylpyrimidinyl, nhóm etylpyrimidinyl, nhóm methylpyrazinyl, nhóm dimethylpyrazinyl, nhóm etylpyrazinyl, nhóm methyltriazinyl, nhóm dimethyltriazinyl, hoặc nhóm etyltriazinyl.

Thuật ngữ “nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm metyl” nghĩa là nhóm heteroaryl như được xác định ở trên, nguyên tử hydro bất kỳ của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nhóm metyl, và ví dụ

về nhóm này bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyrolyl, nhóm furyl, nhóm thiazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm triazinyl, nhóm methylthienyl, nhóm dimethylthienyl, nhóm methylpyrolyl, nhóm dimethylpyrolyl, nhóm methylfuryl, nhóm dimethylfuryl, nhóm methylthiazolyl, nhóm dimethylthiazolyl, nhóm methylimidazolyl, nhóm dimethylimidazolyl, nhóm methylloxazolyl, nhóm dimethylloxazolyl, nhóm methylpyrazolyl, nhóm dimethylpyrazolyl, nhóm methylisothiazolyl, nhóm dimethylisothiazolyl, nhóm methylisoxazolyl, nhóm dimethylisoxazolyl, nhóm methyltriazolyl, nhóm dimethyltriazolyl, nhóm methylloxadiazolyl, nhóm dimethylloxadiazolyl, nhóm methyltetrazolyl, nhóm methylpyridyl, nhóm dimethylpyridyl, nhóm methylpyridazinyl, nhóm dimethylpyridazinyl, nhóm methylpyrimidinyl, nhóm dimethylpyrimidinyl, nhóm methylpyrazinyl, nhóm dimethylpyrazinyl, nhóm methyltriazinyl, hoặc nhóm dimethyltriazinyl.

Thuật ngữ “nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl” nghĩa là nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh như được xác định ở trên, nguyên tử hydro bất kỳ của nó mỗi nguyên tử có thể độc lập được thế bằng nhóm methyl, và ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyrolyl, nhóm furyl, nhóm thiazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm methylthienyl, nhóm dimethylthienyl, nhóm methylpyrolyl, nhóm dimethylpyrolyl, nhóm methylfuryl, nhóm dimethylfuryl, nhóm methylthiazolyl, nhóm dimethylthiazolyl, nhóm methylimidazolyl, nhóm dimethylimidazolyl, nhóm methylloxazolyl, nhóm dimethylloxazolyl, nhóm methylpyrazolyl, nhóm dimethylpyrazolyl, nhóm methylisothiazolyl, nhóm dimethylisothiazolyl, nhóm methylisoxazolyl, nhóm dimethylisoxazolyl, nhóm methyltriazolyl, nhóm dimethyltriazolyl, nhóm methylloxadiazolyl, nhóm dimethylloxadiazolyl, hoặc nhóm methyltetrazolyl.

Đối với các dẫn xuất amin dạng vòng nêu trên, trong công thức chung (I), R^1 tốt hơn là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, tốt hơn nữa là nhóm metoxy, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, và còn tốt hơn nữa là nhóm triflometoxy.

R^2 tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, và tốt hơn nữa là nguyên tử clo.

R^3 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm hydroxy, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nhóm hydroxy, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

X tốt hơn là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$.

n tốt hơn là số nguyên từ 0 đến 4, và tốt hơn nữa là số nguyên từ 0 đến 3.

R^5 tốt hơn là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, hoặc nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl, và còn tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm triflometyl, $-N(R^7)R^8$, hoặc nhóm imidazolyl, triazolyl, hoặc tetrazolyl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl.

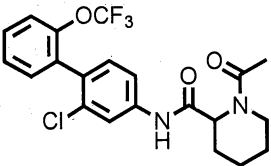
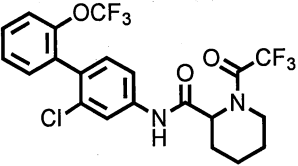
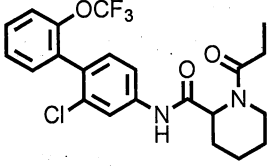
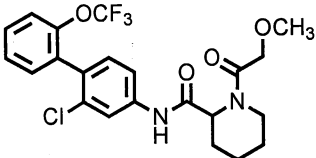
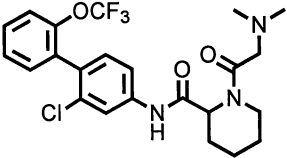
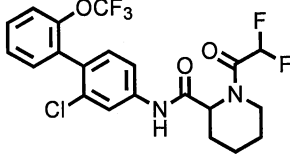
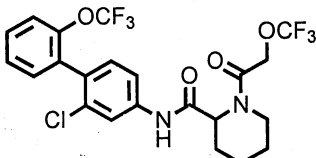
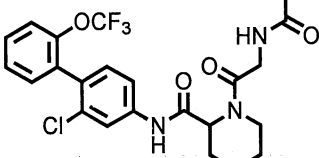
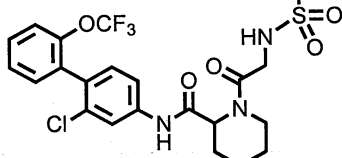
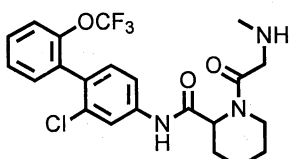
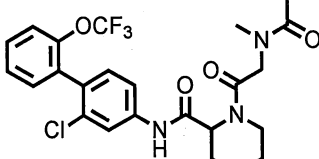
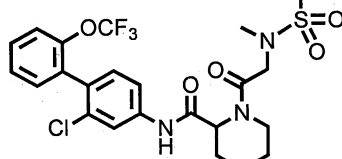
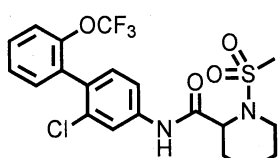
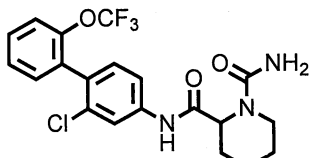
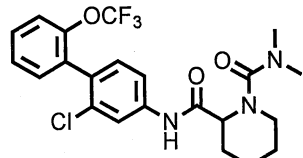
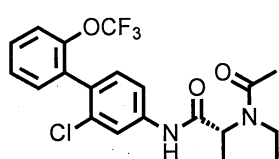
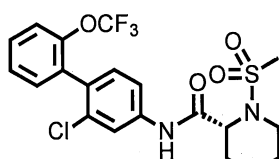
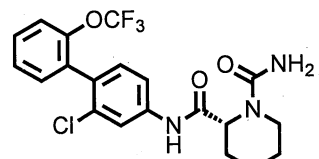
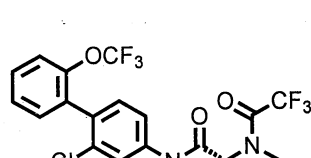
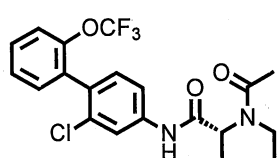
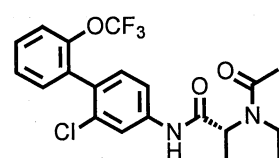
R^6 tốt hơn là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là nhóm methyl hoặc nhóm etyl.

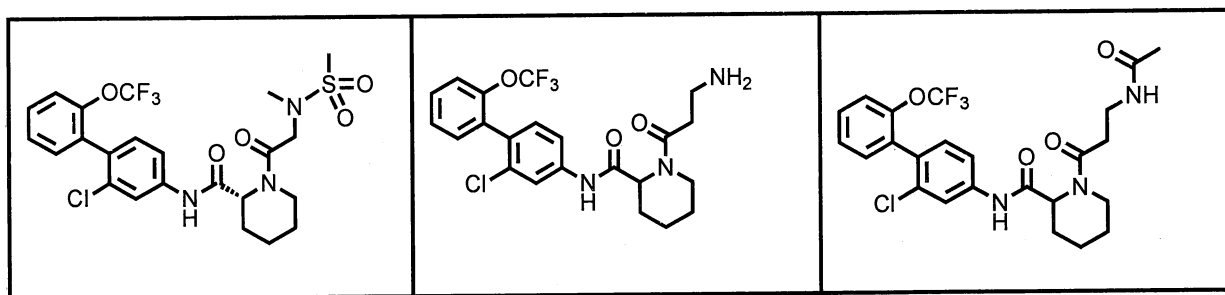
R^7 tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, hoặc nhóm etyl.

R^8 tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm metylsulfonyl, hoặc nhóm etylsulfonyl.

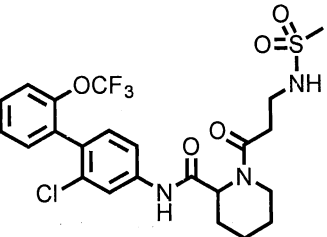
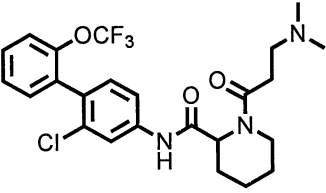
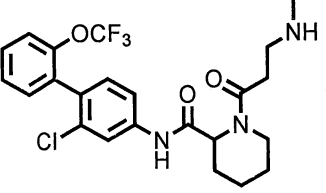
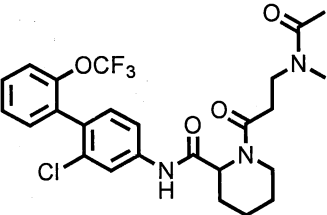
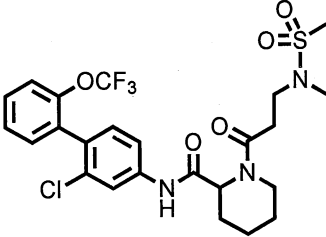
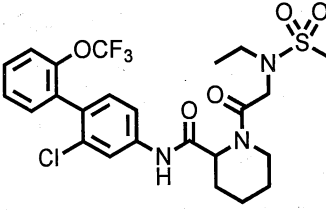
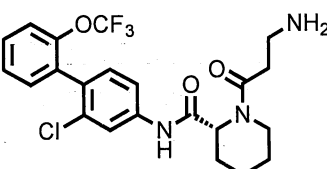
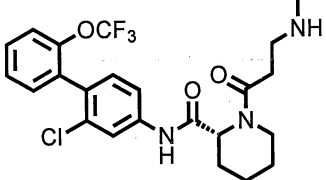
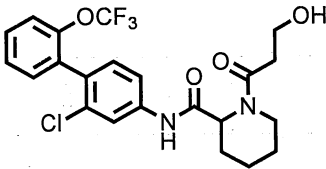
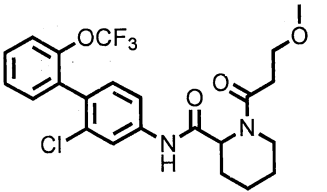
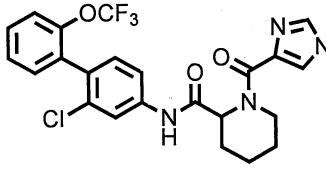
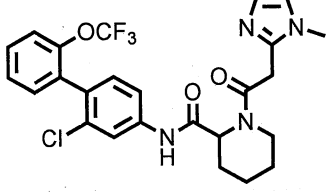
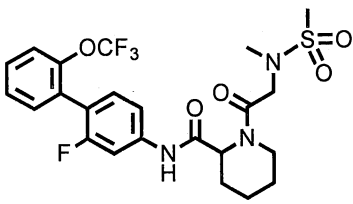
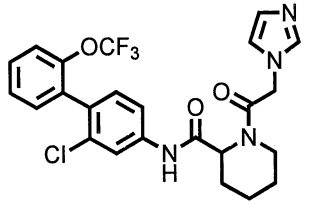
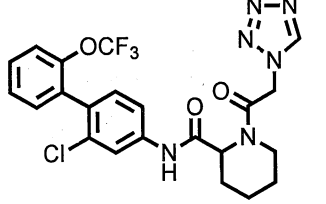
Ví dụ cụ thể về hợp chất ưu tiên của dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) được thể hiện trong các bảng 1-1 đến 1-3, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các hợp chất này.

Bảng 1-1

Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo
		
		
		
		
		
		
		



Bảng 1-2

Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo
		
		
		
		
		

Bảng 1-3

Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo

Hợp chất nêu trong các bảng 1-1 đến 1-3 cũng bao gồm các muối dược dụng

của chúng.

Dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) có thể bao gồm chất đồng phân cấu tạo, rotame, tautome, chất đồng phân quang học, chất đồng phân không đối quang và chất tương tự, và bao gồm không chỉ chất đồng phân đơn mà cả hỗn hợp các chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang.

Dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) có thể được đánh dấu bằng một hoặc nhiều chất đồng vị, và ví dụ về chất đồng vị được đánh dấu bao gồm ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}O và/hoặc ^{125}I .

Ví dụ về “muối được dụng” của dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) bao gồm muối với bazơ vô cơ, muối với bazơ hữu cơ, muối với axit vô cơ, và muối với axit hữu cơ. Ví dụ về muối với bazơ vô cơ bao gồm muối kim loại kiềm, như muối natri hoặc muối kali, muối kim loại kiềm thổ, như muối canxi hoặc muối magie, muối amoni, muối nhôm hoặc muối kẽm, và ví dụ về muối với bazơ hữu cơ bao gồm muối với amin hữu cơ, như trietylamin, etanolamin, morpholin, piperidin hoặc dixyclohexylamin, hoặc muối với axit amin bazơ, như arginin hoặc lysin. Ví dụ về muối với axit vô cơ bao gồm hydroclorua, sulfat, nitrat, hydrobromua, hydroiodua, phosphat hoặc muối tương tự, và ví dụ về muối với axit hữu cơ bao gồm oxalat, malonat, xitrat, fumarat, lactat, malat, suxinat, tartrat, axetat, trifloaxetat, maleat, gluconat, benzoat, ascorbat, glutarat, mandelat, phtalat, metanesulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, camphorsulfonat, aspartat, glutamat, xinamat hoặc muối tương tự.

Dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) nêu trên hoặc muối được dụng của nó có thể là anhydrit hoặc solvat, như hydrat. Ở đây, solvat tốt hơn là solvat được dụng. Solvat được dụng có thể là hydrat hoặc không hydrat và tốt hơn nếu là hydrat. Ví dụ về dung môi cấu thành solvat bao gồm dung môi gốc rượu, như metanol, etanol, hoặc n-propanol, N,N-dimetylformamit (sau đây được viết tắt là DMF), dimetylsulfoxit (sau đây được viết tắt là DMSO), hoặc nước.

Dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung (I) nêu trên (sau đây được gọi là dẫn xuất amin dạng vòng (I)) có thể được tạo ra bằng phương pháp thích hợp dựa vào các đặc điểm thu được từ khung cơ bản và các kiểu phân tử thể của nó. Vật liệu khởi đầu và chất phản ứng được sử dụng trong quy trình sản xuất các hợp chất này thường có thể là có bán trên thị trường hoặc được tạo ra bằng phương pháp đã biết.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) và hợp chất trung gian và vật liệu khởi đầu cần

được sử dụng trong quy trình sản xuất chúng có thể được tách và được tinh sạch bằng cách thức đã biết. Ví dụ về các cách thức tách và tinh sạch đã biết bao gồm chiết bằng dung môi, tái kết tinh hoặc sắc ký.

Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) chứa chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân lập thể, mỗi chất đồng phân có thể thu được dưới dạng hợp chất đơn bằng phương pháp đã biết. Ví dụ về phương pháp đã biết bao gồm kết tinh, dung giải bằng enzym, hoặc sắc ký bất đối xứng.

Trong mỗi trong số các phương pháp sản xuất nêu dưới đây, khi hợp chất khởi đầu có nhóm amin hoặc nhóm carboxyl, nhóm bảo vệ có thể được đưa vào các nhóm này, và sau phản ứng, nhóm bảo vệ có thể bị khử bảo vệ khi thích hợp để thu được hợp chất mục tiêu.

Ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm amin bao gồm nhóm alkylcarbonyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm axetyl), nhóm benzoyl, nhóm alkylloxycarbonyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm benzyloxy carbonyl), nhóm aralkyl có 7 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm benzyl), hoặc nhóm phtaloyl.

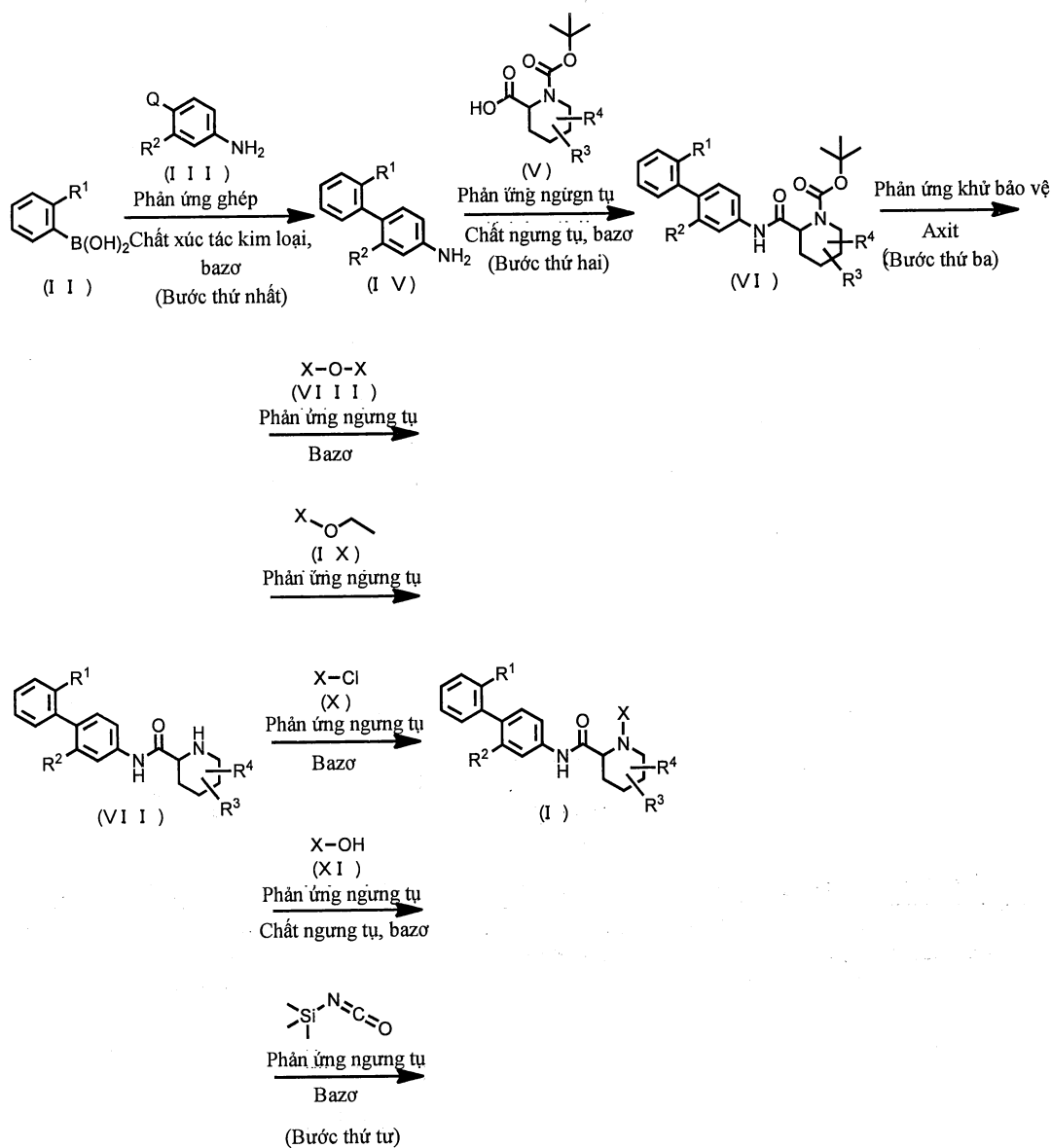
Ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm carboxyl bao gồm nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm tert-butyl) hoặc nhóm aralkyl có 7 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm benzyl).

Việc khử bảo vệ của nhóm bảo vệ thay đổi tùy vào loại nhóm bảo vệ, nhưng việc khử bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ, Greene, TW, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự.

Như được thể hiện trong, ví dụ, Sơ đồ 1, dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể thu được bằng phản ứng ghép (bước thứ nhất) dẫn xuất axit boronic (II) với dẫn xuất aryl halogenua (III) khi có mặt chất xúc tác kim loại và bazơ, sau đó là phản ứng ngưng tụ (bước thứ hai) của dẫn xuất biphenylamin (IV) thu được ở bước thứ nhất với dẫn xuất axit pipecolic (V) khi có mặt chất ngưng tụ và bazơ, sau đó là phản ứng khử bảo vệ (bước thứ ba) của dẫn xuất amit của axit N-tert-butoxycarbonylpipecolic (VI) thu được ở bước thứ hai khi có mặt axit, và sau đó là phản ứng ngưng tụ (bước thứ tư) của dẫn xuất amit axit pipecolic (VII) thu được ở bước thứ ba với dẫn xuất axit anhydrit hữu cơ (VIII) khi có mặt bazơ. Dẫn xuất amin dạng vòng (I) cũng có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của dẫn xuất amit axit pipecolic (VII) với dẫn xuất este của axit hữu cơ (IX). Dẫn xuất amin dạng vòng (I) cũng có thể thu được bằng phản

ứng ngưng tụ của dẫn xuất amit axit pipecolic (VII) với dẫn xuất clorua axit hữu cơ (X) khi có mặt bazơ. Dẫn xuất amin dạng vòng (I) cũng có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của dẫn xuất amit axit pipecolic (VII) và dẫn xuất axit hữu cơ (XI) khi có mặt chất ngưng tụ và bazơ. Dẫn xuất amin dạng vòng (I) cũng có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của dẫn xuất amit axit pipecolic (VII) với trimethylsilyl isoxyanat khi có mặt bazơ.

Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) chứa, ví dụ nhóm amin, nhóm amin này có thể được chuyển hóa thành nhóm amit, nhóm sulfonamit hoặc nhóm tương tự, hoặc dẫn xuất N-alkyl bởi phản ứng ngưng tụ, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng tương tự. Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) chứa nhóm sulfua, nhóm sulfua này có thể được chuyển hóa thành nhóm sulfonyl bằng phản ứng oxy hóa. Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) chứa nhóm este, nhóm este này có thể được chuyển hóa thành nhóm carboxyl bằng phản ứng thủy phân.



Sơ đồ 1

Trong sơ đồ 1, Q là nguyên tử halogen, và R¹ đến R⁴ và X là như được xác định ở trên.

Bước thứ nhất

Lượng dẫn xuất aryl halogenua (III) được sử dụng trong phản ứng ghép tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,7 đến 3 đương lượng, tính theo dẫn xuất axit boronic (II).

Ví dụ về chất xúc tác kim loại được sử dụng trong phản ứng ghép bao gồm sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi(II) diclometan, paladi(II) clorua, bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0), hoặc diclobistriphenylphosphin paladi(0), và sản phẩm cộng 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi(II) diclometan được ưu tiên.

Lượng chất xúc tác kim loại được sử dụng trong phản ứng ghép tốt hơn là nằm

trong khoảng từ 0,01 đến 5 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,5 đương lượng, tính theo dẫn xuất axit boronic (II).

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng ghép bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, bazơ vô cơ, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, amit lithi, như lithi hexametyldisilazit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc alkoxit kim loại, như tert-butyloxy natri, tert-butyloxy kali, hoặc hỗn hợp của chúng, và bazơ vô cơ, như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, được ưu tiên.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ghép tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3 đương lượng, tính theo dẫn xuất axit boronic (II).

Dung môi phản ứng được sử dụng trong phản ứng ghép được chọn thích hợp theo loại chất phản ứng được sử dụng hoặc tương tự, nhưng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ức chế phản ứng, và ví dụ về dung môi này bao gồm dung môi gốc ete, như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etylen glycol dimetyl ete, hoặc dimetoxietan, dung môi gốc nitril, như axetonitril hoặc propionitril, dung môi hydrocacbon thơm, như benzen hoặc toluen, dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Dung môi hỗn hợp gồm dung môi gốc nitril, như axetonitril hoặc propionitril, và nước, được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ghép tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, và tốt hơn nữa là từ 50 đến 150°C.

Thời gian phản ứng của phản ứng ghép được chọn thích hợp theo các điều kiện, như nhiệt độ phản ứng, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 đến 30 giờ.

Nồng độ của dẫn xuất axit boronic (II) được sử dụng trong phản ứng ghép khi bắt đầu phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 mmol/L đến 1 mol/L.

Dẫn xuất axit boronic (II) và dẫn xuất aryl halogenua (III) được sử dụng trong phản ứng ghép có thể được mua hoặc tạo ra bởi phương pháp đã biết.

Bước thứ hai

Lượng dẫn xuất axit pipecolic (V) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3 đương lượng, tính theo dẫn xuất biphenylamin (IV).

Ví dụ về chất ngưng tụ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ bao gồm N,N'-dixyclohexylcarbodiimít, N-etyl-N'-3-dimetylaminopropylcarbodiimít, hydroclorua, N,N'-carbodiimidazol, {[[(1-xyano-2-etoxy-2-oxoetyliden)amino]oxy}-4-morpholinometylen} dimetylamoni

hexaflophosphat (sau đây được viết tắt là COMU), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (sau đây được viết tắt là HATU), hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (sau đây được viết tắt là HBTU), và HATU hoặc HBTU được ưu tiên.

Lượng chất ngưng tụ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3 đương lượng, tính theo dẫn xuất biphenylamin (IV).

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat hoặc kali cacbonat, hợp chất kim loại được hydro hóa, như natri hydrua, kali hydrua, hoặc canxi hydrua, alkyl lithi, như metyl lithi hoặc butyl lithi, lithi amit, như lithi hexametyldisilazit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc hỗn hợp của chúng, và bazơ hữu cơ, như trietylamin hoặc diisopropyletylamin, được ưu tiên.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 5 đương lượng, tính theo dẫn xuất biphenylamin (IV).

Dẫn xuất biphenylamin (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ có thể ở dạng tự do hoặc muối, như hydroclorua.

Dung môi phản ứng được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ được chọn thích hợp theo loại chất phản ứng được sử dụng hoặc chất tương tự, nhưng nó không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ức chế phản ứng, và ví dụ về dung môi này bao gồm dung môi gốc ete, như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etylen glycol dimetyl ete, hoặc dimetoxietan, dung môi gốc halogen, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, hoặc dung môi gốc nitril, như axetonitril hoặc propionitril, và dung môi gốc halogen, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, hoặc dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 100°C.

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ được chọn thích hợp theo các điều kiện, như nhiệt độ phản ứng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 giờ.

Nồng độ của dẫn xuất biphenylamin (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ khi bắt đầu phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 mmol/L đến 1 mol/L.

Dẫn xuất axit pipecolic (V) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ có thể

được mua hoặc được tạo ra bởi phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Bước thứ ba

Ví dụ về axit được sử dụng trong phản ứng khử bảo vệ bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, hoặc axit flohydric, và axit clohydric hoặc axit trifloaxetic được ưu tiên.

Lượng axit được sử dụng trong phản ứng khử bảo vệ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 đương lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 30 đương lượng, tính theo dẫn xuất amit của axit N-tert-butoxycarbonylpipecolic (VI).

Dung môi phản ứng được sử dụng trong phản ứng khử bảo vệ được chọn thích hợp theo loại chất phản ứng sử dụng, nhưng nó không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ức chế phản ứng, và ví dụ về dung môi này bao gồm dung môi gốc ete, như diethyl ete, tetrahydrofuran, dimetoxietan, hoặc 1,4-dioxan, dung môi gốc este, như ethyl axetat hoặc propyl axetat, dung môi gốc clo, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, dung môi gốc rượu, như metanol hoặc etanol, dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, và dung môi gốc halogen, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, hoặc dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng khử bảo vệ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C, và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng của phản ứng khử bảo vệ được chọn thích hợp theo các điều kiện, như nhiệt độ phản ứng, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 đến 50 giờ.

Nồng độ của dẫn xuất amit của axit N-tert-butoxycarbonylpipecolic (VI) được sử dụng trong phản ứng khử bảo vệ khi bắt đầu phản ứng tốt hơn là từ 1 mmol/L đến 1 mol/L.

Bước thứ tư

Lượng dẫn xuất anhydrit của axit hữu cơ (VIII), dẫn xuất este của axit hữu cơ (IX), dẫn xuất clorua axit hữu cơ (X), dẫn xuất axit hữu cơ (XI), hoặc trimetylsilyl isoxyanat được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 200 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 80 đương lượng, tính theo dẫn xuất amit của axit pipecolic (VII).

Ví dụ về chất ngưng tụ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ bao gồm N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, N-ethyl-N'-3-dimethylaminopropylcarbodiimide, hydroclorua, N,N'-carbodiimidazol, COMU, HATU, hoặc HBTU, và HATU hoặc HBTU được ưu tiên.

Lượng chất ngưng tụ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 0 đến 3 đương lượng, tính theo dẫn xuất amit của axit pipecolic (VII).

Ví dụ về bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat hoặc kali cacbonat, hợp chất kim loại được hydro hóa, như natri hydrua, kali hydrua, hoặc canxi hydrua, alkyl lithi, như metyl lithi hoặc butyl lithi, lithi amit, như lithi hexametyldisilazit hoặc lithi diisopropylamit, hoặc hỗn hợp của chúng, và bazơ hữu cơ, như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, được ưu tiên.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 10 đương lượng, và tốt hơn nữa là từ 0 đến 5 đương lượng, tính theo dẫn xuất amit của axit pipecolic (VII).

Dẫn xuất amit của axit pipecolic (VII) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ có thể ở dạng tự do hoặc là muối, như hydroclorua.

Dung môi phản ứng được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ được chọn thích hợp theo loại chất phản ứng sử dụng hoặc tương tự, nhưng nó không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ức chế phản ứng, và ví dụ về dung môi này bao gồm dung môi gốc ete, như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, etylen glycol dimetyl ete, hoặc dimetoxietan, dung môi gốc clo, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, hoặc dung môi gốc nitril, như axetonitril hoặc propionitril, và dung môi gốc halogen, như diclometan, cloroform, hoặc 1,2-dicloetan, hoặc dung môi phân cực không proton, như DMF hoặc DMSO, được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C , và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ được chọn thích hợp theo các điều kiện, như nhiệt độ phản ứng, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 0,5 đến 100 giờ.

Nồng độ của dẫn xuất amit của axit pipecolic (VII) được sử dụng trong phản ứng ghép khi bắt đầu phản ứng tốt hơn là 1 mmol/L đến 1 mol/L.

Dẫn xuất anhydrit của axit hữu cơ (VIII), dẫn xuất este của axit hữu cơ (IX), dẫn xuất clorua axit hữu cơ (X), dẫn xuất axit hữu cơ (XI), và trimetylsilyl isoxyanat được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ có thể được mua hoặc tạo ra bởi phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Thuốc, chất đối kháng $\text{ROR}\gamma$, và chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc dị ứng bệnh theo sáng chế đặc trưng bởi việc chứa dẫn xuất amin dạng

vòng (I) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Bệnh tự miễn nêu trên tốt hơn là bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, và bệnh dị ứng nêu trên tốt hơn là viêm da dị ứng, và tốt hơn nữa là viêm da do tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa.

“Chất đối kháng ROR γ ” nghĩa là hợp chất có tác dụng ức chế chức năng của ROR γ , từ đó triệt tiêu hoặc làm giảm hoạt tính của nó.

“Bệnh tự miễn” là thuật ngữ chung chỉ các bệnh trong đó đáp ứng miễn dịch quá mức tấn công tế bào và mô bình thường của các cá thể, dẫn đến các triệu chứng, và ví dụ về các bệnh này bao gồm bệnh đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp, viêm màng bồ đào, đau đa cơ do thấp khớp, xơ cứng bì, viêm mạch, bong nước, bong nước pemphigoid, hoặc viêm bì cơ. Ngoài ra, bệnh tự miễn theo sáng chế bao gồm viêm nang lông hoặc lang trắng.

“Bệnh dị ứng” là bệnh xuất phát từ đáp ứng miễn dịch quá mức với kháng nguyên cụ thể, và ví dụ về bệnh bao gồm viêm da dị ứng, viêm da do tiếp xúc, viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng (dị ứng phấn hoa), viêm kết mạc dị ứng, viêm dạ dày ruột do dị ứng, hen phế quản, hen ở trẻ nhỏ, hoặc dị ứng thức ăn.

“Bệnh đa xơ cứng” là bệnh đặc trưng bởi sự hủy myelin trong đó vỏ myelin bao ngoài sợi thần kinh, như não, tủy sống, và thần kinh thị giác, bị phá hủy, và đặc trưng bởi sự tiến triển của rối loạn có sự tái phát và thuyên giảm lặp đi lặp lại. Các triệu chứng thay đổi tùy vào vị trí của thương tổn, và là nhiều triệu chứng thần kinh khác nhau, như suy giảm thị lực, liệt tứ chi, rối loạn cảm giác, và rối loạn dáng đi. Ví dụ về bệnh đa xơ cứng bao gồm bệnh đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm, bệnh đa xơ cứng dạng tiến triển nguyên phát, và bệnh đa xơ cứng dạng tiến triển thứ phát.

“Bệnh vẩy nến” là bệnh viêm của da liên quan đến sự xâm chiếm và hoạt hóa tế bào miễn dịch và chứng dày lớp gai thu được. Thường, triệu chứng được gọi là tróc vảy da trong đó các vảy màu trắng dính dày với chỗ phát ban màu đỏ ở nhiều phần khác nhau trên khắp cơ thể và sau đó hiện tượng bong tróc xuất hiện. Ví dụ về bệnh vẩy nến bao gồm bệnh vẩy nến mảng, bệnh vẩy nến có mụn mủ, bệnh vẩy nến viêm khớp, bệnh vẩy nến dạng mảng, và bệnh vẩy nến đỏ da.

“Viêm da dị ứng” là thuật ngữ chung chỉ bệnh về da gây ra do phản ứng dị ứng và được đặc trưng bởi hiện tượng ngứa mạn tính và phát ban trên mặt, cổ, khuỷu tay và/hoặc đầu gối. Ví dụ về viêm da dị ứng bao gồm viêm da do tiếp xúc, viêm da cơ địa, và bệnh tương tự.

“Viêm da do tiếp xúc” là bệnh viêm eczema phát triển khi kháng nguyên ngoại

sinh được tiếp xúc với da, và ví dụ về bệnh này bao gồm viêm da dị ứng do tiếp xúc, viêm da do tiếp xúc ánh sáng, viêm da do tiếp xúc hệ thống, và chứng mày đay do tiếp xúc. Ví dụ về kháng nguyên bao gồm chất gây dị ứng là kim loại (coban, niken, v.v.), chất gây dị ứng thực vật (sồi độc, anh thảo, v.v.), và chất gây dị ứng là thực phẩm (xoài, bạch quả, v.v.).

“Viêm da cơ địa” là bệnh về da trong đó nhiều bệnh nhân có khuynh hướng dị ứng. Nó được đặc trưng bởi chứng eczema hệ thống đối xứng lặp lại sự kịch phát và thuyên giảm. Ví dụ về bệnh này bao gồm viêm thần kinh da khuếch tán, eczema thể địa, viêm thần kinh da cơ địa, Besnier prurigo, eczema cấp tính ở trẻ em, eczema nếp gấp, eczema cơ địa ở tứ chi, eczema thể địa ở trẻ em, eczema khô ở trẻ em, eczema ở trẻ em, viêm da cơ địa ở người lớn, eczema nội sinh, viêm da ở trẻ em, và eczema mạn tính ở trẻ em.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được đặc trưng bởi việc ức chế chức năng của $ROR\gamma$ bằng cách ức chế liên kết giữa $ROR\gamma$ và chất đồng hoạt hóa. Vì đã biết rằng $ROR\gamma$ có liên quan đến nhiều bệnh khác nhau và rằng việc cải thiện tình trạng bệnh hoặc làm giảm triệu chứng có thể được mong đợi bằng cách ức chế chức năng của $ROR\gamma$, dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh trong đó việc cải thiện tình trạng bệnh hoặc làm giảm triệu chứng có thể được mong đợi bằng cách ức chế chức năng của $ROR\gamma$, cụ thể là ở dạng chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa các bệnh tự miễn hoặc bệnh dị ứng. Chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh tự miễn nêu trên tốt hơn là có thể được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa cho bệnh đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp, viêm màng bồ đào, đau đa cơ do thấp khớp, xơ cứng bì, viêm mạch, bọng nước, bọng nước pemphigoid, viêm bì cơ, viêm nang lông, hoặc lang trắng, và tốt hơn nữa là được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa cho bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến. Chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh dị ứng nêu trên tốt hơn là có thể được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa cho bệnh viêm da dị ứng, viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng (dị ứng phấn hoa), viêm kết mạc dị ứng, viêm dạ dày ruột do dị ứng, hen phế quản, hen ở trẻ nhỏ, hoặc dị ứng thức ăn, và tốt hơn nữa là được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa cho bệnh viêm da do tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa.

Có thể đánh giá rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$ làm ức chế liên kết giữa $ROR\gamma$ và chất đồng hoạt hóa, bằng cách sử dụng nghiên cứu *in vitro*. Ví dụ về nghiên cứu *in vitro* bao gồm phương

pháp đánh giá liên kết giữa ROR γ và chất chủ vận (ví dụ, cholesterol) (WO 2012/158784, WO 2013/018695) và phương pháp đánh giá liên kết giữa miền liên kết phối tử của ROR γ và chất đồng hoạt hóa (WO 2012/064744, WO 2013/018695). Tác dụng ức chế đối với hoạt tính phiên mã của ROR γ có thể được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều thử nghiệm gen chỉ thị khác nhau (WO 2012/158784, WO 2012/064744, WO 2013/018695).

Thực tế là dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó ức chế chức năng của ROR γ có thể được đánh giá sử dụng lympho bào thu được từ nhiều cơ quan khác nhau, như lách hoặc máu ngoại biên, với sự sản xuất IL-17 hoặc quá trình biệt hóa tế bào Th17 làm chỉ số. Ví dụ về phương pháp sử dụng việc sản xuất IL-17 làm chỉ số bao gồm phương pháp đo mức độ sản xuất IL-17 bằng việc kích thích IL-23 sử dụng tế bào lách của chuột (The Journal of Biological Chemistry, 2003, Vol. 278, No. 3, p.1910-1914). Ví dụ về phương pháp sử dụng quá trình biệt hóa tế bào Th17 làm chỉ số bao gồm phương pháp đo lượng sản xuất IL-17 hoặc tỷ lệ tế bào dương tính với IL-17, v.v. bằng cách kích thích tế bào T non CD4⁺ thu được từ tế bào lách của chuột hoặc PBMC của người với nhiều xytokin khác nhau (ví dụ, IL-1 β , IL-6, IL-23, và/hoặc TGF- β) và nhiều kháng thể khác nhau (ví dụ, kháng thể kháng CD3, kháng thể kháng CD28, kháng thể kháng IL-4, kháng thể kháng IFN- γ , và/hoặc kháng thể kháng IL-2) để được biệt hóa thành Th17 (WO 2012/158784, WO 2013/018695).

Thực tế là dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tự miễn có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mẫu bệnh. Ví dụ về mẫu bệnh bao gồm mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (Journal of Neuroscience Research, 2006, Vol. 84, p.1225-1234), mẫu bệnh vẩy nến do imiquimod gây ra (Journal of Immunology, 2009, Vol. 182, p.5836-5845), mẫu viêm khớp collagen (Annual Review of Immunology, 1984, Vol. 2, p.199-218), mẫu luput ban đỏ hệ thống tự phát (Nature, 2000, Vol. 404, p.995-999), mẫu viêm cột sống dính khớp (Arthritis Research & Therapy, 2012, Vol. 14, p.253-265), mẫu viêm màng bồ đào tự miễn thử nghiệm (Journal of Immunology, 2006, Vol. 36, p.3071-3081), mẫu xơ cứng bì (Journal of Investigative Dermatology, 1999, Vol. 112, p.456-462), mẫu viêm mạch (The Journal of Clinical Investigation, 2002, Vol. 110, p.955-963), mẫu bong nước (The Journal of Clinical Investigation, 2000, Vol. 105, p.625-631), mẫu bong nước pemphigoid (Experimental Dermatology, 2012, Vol. 21, p.901-905), mẫu viêm bì cơ (American Journal of Pathology, 1985, Vol. 120, p.323-325), mẫu viêm nang lông tự phát (European Journal of Dermatology, 2005, Vol. 15, p.459-464), hoặc mẫu lang

trắng (Pigment Cell & Melanoma Research, 2014, Vol. 27, p.1075-1085). Mấu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm thường được sử dụng làm mẫu bệnh đa xơ cứng. Mấu bệnh vẩy nến do imiquimod gây ra thường được sử dụng làm mẫu bệnh vẩy nến.

Thực tế là dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh dị ứng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mẫu bệnh. Ví dụ về mẫu bệnh bao gồm mấu viêm da dị ứng do dinitroflobenzen (sau đây được viết tắt là DNFB) gây ra (Pharmacological Reports, 2013, Vol. 65, p.1237-1246), mấu viêm da cơ địa do oxazolon gây ra (Journal of Investigative Dermatology, 2014, Vol. 134, p.2122-2130), mấu viêm mũi dị ứng do ovalbumin gây ra (Journal of Animal Science, 2010, Vol. 81, p.699-705), mấu viêm kết mạc dị ứng do IgE gây ra (British Journal of Ophthalmology, 2012, Vol. 96, p.1332-1336), mấu viêm dạ dày ruột dị ứng (Gastroenterology, 1997, Vol. 113, p.1560-1569), mấu hen do ovalbumin gây ra (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1997, Vol. 156, p.766-775), hoặc mấu dị ứng thức ăn do ovalbumin gây ra (Clinical & Experimental Allergy, 2005, Vol. 35, p.461-466). Mấu viêm da dị ứng do DNFB gây ra thường được sử dụng làm mẫu viêm da dị ứng, đặc biệt là mấu viêm da do tiếp xúc. Mấu viêm da cơ địa do oxazolon gây ra thường được sử dụng làm mẫu viêm da cơ địa.

Hiệu quả của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc bệnh dị ứng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng nghiên cứu *in vitro* nêu trên, ví dụ, với sự giảm lượng liên kết giữa miền liên kết phối tử của ROR γ và chất đồng hoạt hóa, hoặc sự giảm lượng sản xuất ra IL-17, là chỉ số cho chức năng của ROR γ , làm chỉ số. Hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mấu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm nêu trên, ví dụ, với sự giảm điểm triệu chứng thần kinh, là chỉ số đặc trưng của bệnh đa xơ cứng, làm chỉ số. Hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vẩy nến có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mấu bệnh vẩy nến do imiquimod gây ra nêu trên, ví dụ, với sự giảm độ dày của da, như dải tai, mà tăng cùng với tiến triển của triệu chứng của mấu bệnh vẩy nến, làm chỉ số. Hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa viêm da dị ứng, đặc biệt là viêm da do tiếp xúc, có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mấu viêm da dị ứng do DNFB gây ra nêu trên, ví dụ, với sự giảm độ dày của da, như dải tai, mà tăng cùng với tiến triển của triệu chứng viêm da, làm chỉ số. Hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa viêm da cơ địa có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mấu viêm da cơ địa do oxazolon gây ra nêu trên, ví dụ, với sự giảm độ dày của da, như dải tai, mà tăng cùng với tiến triển của triệu chứng viêm da, làm chỉ số.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc hữu ích (cụ thể là, chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa bệnh tự miễn hoặc bệnh dị ứng) khi được dùng cho động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, chó, khỉ, bò, cừu, hoặc người), cụ thể là người. Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được sử dụng làm thuốc, dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng ngay hoặc có thể được trộn thích hợp với các chất phụ gia, như tá dược, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất đệm, chất hòa tan, chất nhũ hóa, chất pha loãng, hoặc chất đẳng trương. Thuốc nêu trên có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường sử dụng các chất mang được chất thích hợp. Ví dụ về dạng liều của thuốc nêu trên bao gồm các chế phẩm dùng đường miệng, như viên nén, viên nang, hạt, bột hoặc siro; chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như xông, tiêm, thuốc đạn hoặc chất lỏng; hoặc thuốc mỡ, kem, hoặc cao dán để sử dụng tại chỗ. Ngoài ra, các chế phẩm có tác dụng kéo dài có thể được sử dụng.

Thuốc nêu trên tốt hơn là chứa từ 0,00001 đến 90% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 70% trọng lượng là dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó. Liều được chọn thích hợp theo triệu chứng, độ tuổi, và cân nặng của bệnh nhân, và phương pháp sử dụng. Đối với lượng thành phần hiệu quả cho người lớn, 0,1 μg đến 1 g mỗi ngày đối với chế phẩm tiêm, 1 μg đến 10 g mỗi ngày đối với chế phẩm dùng đường miệng, và 1 μg đến 10 g mỗi ngày đối với cao dán được ưu tiên, và mỗi loại có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần theo các liều chia nhỏ.

Ví dụ về chất mang hoặc chất pha loãng được dụng của thuốc nêu trên bao gồm chất gắn kết (siro, gelatin, gôm arabic, sorbitol, polyvinyl clorua, tragacan hoặc chất tương tự), tá dược (đường, lactoza, tinh bột bắp, canxi phosphat, sorbitol, glyxin hoặc chất tương tự), hoặc chất gây trơn (magie stearat, polyetylen glycol, bột talc, silica hoặc chất tương tự).

Để cung cấp hoặc tăng cường tác dụng trị liệu hoặc ngăn ngừa hoặc để giảm liều dùng, thuốc có thể được sử dụng trong hỗn hợp hoặc kết hợp với các thuốc khác ở lượng thích hợp.

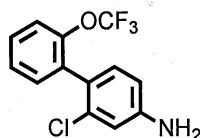
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ tham khảo và ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất có bán trên thị trường được sử dụng trong hợp chất được sử dụng trong việc tổng hợp các hợp chất của ví dụ tham khảo và ví dụ thực hiện sáng chế, không nêu đến phương pháp tổng hợp của nó. “Nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ

tham khảo và ví dụ thực hiện sáng chế thường chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 35°C. Phần trăm (%) là %mol/mol hiệu suất, % thể tích dùng cho dung môi được sử dụng trong sắc ký cột và sắc ký lỏng hiệu năng cao, và % trọng lượng cho các trường hợp khác trừ khi được quy định cụ thể khác. Tên của dung môi được thể hiện trong dữ liệu NMR chỉ dung môi được sử dụng để đo. Phổ NMR 400 MHz được đo sử dụng phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân JNM-AL 400 (JEOL Ltd.) hoặc phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân JNM-ECS 400 (JEOL Ltd.). Dịch chuyển hóa học được chỉ ra bởi δ (đơn vị: ppm) với tetrametylsilan làm chất chuẩn, các ký hiệu được chỉ ra bởi s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), sept (vạch sáu), m (nhiều vạch), br (rộng), dd (hai vạch đôi), dt (hai vạch ba), ddd (hai vạch đôi của vạch đôi), dq (hai vạch bốn), td (ba vạch hai), và tt (ba vạch ba). Không được đề cập đến khi các proton của nhóm hydroxyl, nhóm amin hoặc nhóm tương tự có đỉnh rất nhỏ. Phổ ESI-MS được đo sử dụng Agilent Technologies 1200 Series, G6130A (Agilent Technologies). Silica gel 60 (Merck) được sử dụng làm gel silica, amin silica gel DM 1020 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) được sử dụng làm gel amin silica, và YFLC W-prep2XY (Yamazen Corporation) được sử dụng làm sắc ký.

Ví dụ tham khảo 1. Tổng hợp 2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-amin:



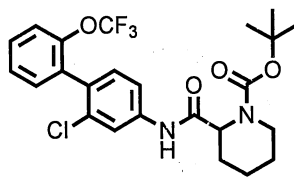
Bổ sung 4-bromo-3-cloanilin (1,00 g, 4,84 mmol), kali cacbonat (1,00 g, 7,27 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi(II) diclometan sản phẩm cộng (0,396 g, 0,484 mmol), và nước cất (3,0 mL) vào dung dịch axetonitril (9,0 mL) chứa axit 2-triflometoxyphenylboronic (1,10 g, 5,33 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ này được tăng lên 90°C, sau đó khuấy trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua silica gel và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 85/15 đến 67/33) để thu được 2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-amin (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 1) (1,03 g, 3,57 mmol, 73,6%) dưới dạng sản phẩm chứa dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3,79(s, 2H), 6,62(dd, $J=8,3$, 2,3Hz, 1H), 6,80(d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 7,05(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,41(m, 4H).

ESI-MS: $m/z = 288(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 2. Tổng hợp tert-butyl

2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat:



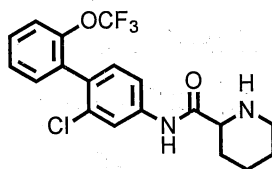
Bổ sung dung dịch DMF (2,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 1 (0,300 g, 1,04 mmol), HATU (0,436 g, 1,15 mmol), và diisopropyletylamin (0,273 mL, 1,56 mmol) vào dung dịch DMF (2,0 mL) chứa axit 1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-2-carboxylic (0,263 g, 1,15 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng dung môi hỗn hợp của n-hexan/etyl axetat = 20/80(v/v). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 67/33) để thu được tert-butyl 2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 2) (0,483 g, 0,968 mmol, 92,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,43-1,51(m, 2H), 1,53(s, 9H), 1,60-1,75(m, 3H), 2,35(d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 2,80-2,89(m, 1H), 4,03-4,13(m, 1H), 4,86-4,89(m, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,45(m, 6H), 7,80(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 499(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 3. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Bổ sung axit trifloaxetic (0,522 mL, 6,78 mmol) vào dung dịch diclometan (5,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 2 (0,483 g, 0,968 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat chứa nước, và sau đó được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc

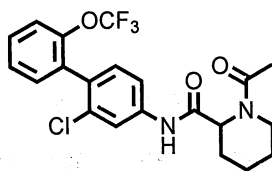
ký cột (amin silica gel, n-hexan/ethyl axetat = 60/40 đến 20/80) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 3) (0,309 g, 0,775 mmol, 80,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,53(ddd, $J=36,8, 17,9, 8,8\text{Hz}$, 4H), 1,78-1,86(m, 1H), 2,00-2,07(m, 1H), 2,74-2,82(m, 1H), 3,03-3,10(m, 1H), 3,38(dd, $J=9,6, 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,37(m, 3H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,53(dd, $J=8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,82(d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 9,02(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 399(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 1. Tổng hợp

1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



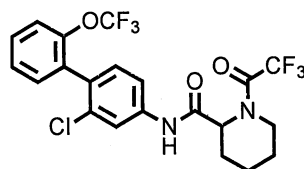
Bổ sung triethylamin (0,0367 mL, 0,263 mmol) và axetic anhydrit (0,0182 mL, 0,193 mmol) vào dung dịch diclometan (3,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 3 (0,0700 g, 0,176 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform/metanol = 95/5) để thu được 1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 1) (0,0730 g, 0,166 mmol, 94,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,63(m, 1H), 1,67(d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 1,89-2,02(m, 2H), 2,22(s, 3H), 2,29(d, $J=12,9\text{Hz}$, 1H), 3,22(t, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 3,78(d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 5,29(d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,37(m, 3H), 7,40-7,44(m, 2H), 7,80(br, 1H), 8,65(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 441(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 2. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxamit:



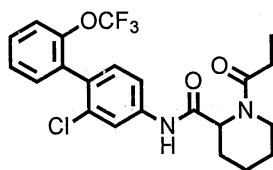
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 1, ngoại trừ việc trifloaxetic anhydrit được sử dụng thay cho axetic anhydrit, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 2) (0,0500 g, 0,101 mmol, 99,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,56-1,86(m, 4H), 1,98(dt, $J=11,2, 4,6\text{Hz}$, 1H), 2,36(d, $J=14,1\text{Hz}$, 1H), 3,37(td, $J=13,4, 2,6\text{Hz}$, 1H), 4,01(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 5,18(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,46(m, 5H), 7,79(br, 1H), 7,89(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 495(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 3. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-propionylpiperidin-2-carboxamit:



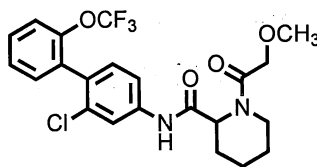
Bổ sung trietylamin (0,0157 mL, 0,113 mmol) và propionyl clorua (0,00719 mL, 0,0828 mmol) vào dung dịch diclometan (2,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 3 (0,0300 g, 0,0752 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 30 phút. Thêm metanol vào dung dịch phản ứng, và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform/metanol = 100/0 đến 90/10) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-propionylpiperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 3) (0,0340 g, 0,0747 mmol, 99,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,22(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H), 1,55(br, 2H), 1,76(br, 2H), 1,97(t, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 2,30(d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 2,48(dq, $J=6,6, 2,0\text{Hz}$, 2H), 3,12(td, $J=13,2, 2,8\text{Hz}$, 1H), 3,83(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 5,29(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 4H), 7,39-7,45(m, 1H), 7,84(br, 1H), 8,56(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 455(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 4. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-metoxyaxetyl)piperidin-2-carboxamid:



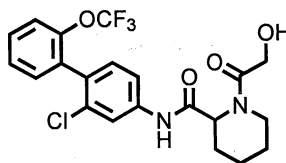
Bổ sung dung dịch DMF (0,5 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 3 (0,0300 g, 0,0752 mmol), HATU (0,0343 g, 0,0902 mmol) và diisopropyletylamin (0,0197 mL, 0,113 mmol) vào dung dịch DMF (0,5 mL) chứa axit 2-metoxyaxetic (0,00693 ml, 0,0903 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng dung môi hỗn hợp của n-hexan/etyl axetat = 20/80. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 50/50 đến 0/100) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-metoxyaxetyl)piperidin-2-carboxamid (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 4) (0,0266 g, 0,0565 mmol, 74,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,58-2,00(m, 5H), 2,33(d, $J=14,4\text{Hz}$, 0,8H), 2,48(d, $J=12,7\text{Hz}$, 0,2H), 2,63(t, $J=12,7\text{Hz}$, 0,2H), 3,14(t, $J=13,0\text{Hz}$, 0,8H), 3,48(s, 2,4H), 3,51(s, 0,6H), 3,82(d, $J=12,7\text{Hz}$, 0,8H), 4,12(d, $J=11,7\text{Hz}$, 0,2H), 4,18(d, $J=13,9\text{Hz}$, 0,8H), 4,26(d, $J=13,9\text{Hz}$, 0,8H), 4,34(d, $J=11,7\text{Hz}$, 0,2H), 4,52-4,60(m, 0,2H), 4,64-4,68(m, 0,2H), 5,23(d, $J=6,1\text{Hz}$, 0,8H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,45(m, 5H), 7,65-7,90(m, 1H), 8,46(br, 0,8H), 8,57(br, 0,2H).

ESI-MS: $m/z = 471(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 5. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-2-carboxamid:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit glycolic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic,

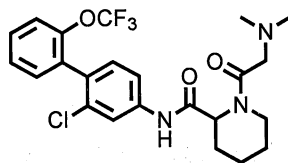
N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 5) (0,0114 g, 0,0250 mmol, 33,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,55(m, 1H), 1,63-1,71(m, 1H), 1,75-1,85(m, 2H), 1,91-2,02(m, 1H), 2,32(d, $J=13,4\text{Hz}$, 1H), 3,17-3,25(m, 1H), 3,43-3,53(m, 2H), 4,28-4,32(m, 2H), 5,26(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,77(br, 1H), 8,14(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 457(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 6. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(dimetylamino)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



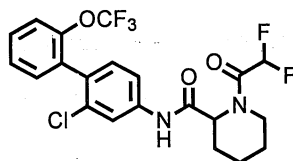
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc N,N-dimetyl glyxin hydroclorua được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(dimetylamino)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 6) (0,0273 g, 0,0564 mmol, 90,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,40-2,20(m, 6H), 2,34(s, 3H), 2,47-2,50(m, 3,4H), 2,56-2,64(m, 0,4H), 2,92(d, $J=12,6\text{Hz}$, 0,6H), 3,06-3,14(m, 0,4H), 3,24(s, 0,6H), 3,67(d, $J=12,6\text{Hz}$, 0,6H), 4,03-4,07(m, 0,4H), 4,54-4,62(m, 1,2H), 5,24-5,27(m, 0,4H), 7,19-7,23(m, 1H), 7,30-7,46(m, 5H), 7,73-7,75(m, 1H), 8,53(br, 0,4H), 10,69(br, 0,6H).

ESI-MS: $m/z = 484(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 7. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2-difloaxetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit difloaxetic

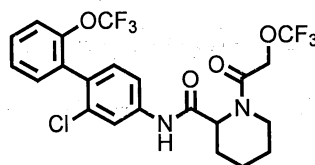
được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2-difloaxetyl)piperidin-2-carbox amit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 7) (0,0212 g, 0,0444 mmol, 59,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 1,40-1,80(m, 5,0H), 2,21-2,24(m, 0,7H), 2,29-2,34(m, 0,3H), 2,65-2,68(m, 0,3H), 3,46-3,55(m, 0,7H), 3,82-3,88(m, 0,7H), 4,28-4,34(m, 0,3H), 4,79-4,81(m, 0,3H), 5,07-5,10(m, 0,7H), 6,73(t, $J=52,6\text{Hz}$, 0,3H), 6,83(t, $J=52,7\text{Hz}$, 0,7H), 7,32(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,39-7,43(m, 1H), 7,45-7,51(m, 2H), 7,53-7,60(m, 2H), 7,90-7,93(m, 1H), 10,19(br, 0,3H), 10,25(br, 0,7H).

ESI-MS: $m/z = 477(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 8. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(triflometoxy)axetyl)piperidin-2-carboxamit:

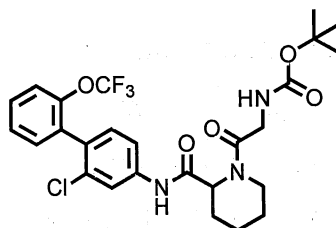


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-triflometoxyaxetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(triflometoxy)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 8) (0,00890 g, 0,0170 mmol, 16,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,55-1,71(m, 2H), 1,76-1,84(m, 2H), 1,94-2,03(m, 1H), 2,32(d, $J=14,5\text{Hz}$, 1H), 3,29(td, $J=13,1,2,7\text{Hz}$, 1H), 3,67(d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 4,68-4,76(m, 2H), 5,22(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21-7,45(m, 6H), 7,81(br, 1H), 8,26(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 523(\text{M}-\text{H})^-$.

Ví dụ tham khảo 4. Tổng hợp tert-butyl (2-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)cacbamat:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, tert-butyl

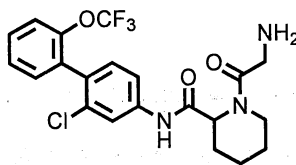
(2-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)cacamat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 4) (0,116 g, 0,208 mmol, định lượng) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46(s, 9H), 1,45-1,90(m, 5H), 2,38(d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 3,21(t, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 3,75(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 3,95(dd, $J=16,7$, 5,0Hz, 1H), 4,09-4,15(m, 1H), 5,32(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 5,42(br, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,52(br, 1H), 7,80(br, 1H), 8,31(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 556(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 5. Tổng hợp

1-(2-aminoaxetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



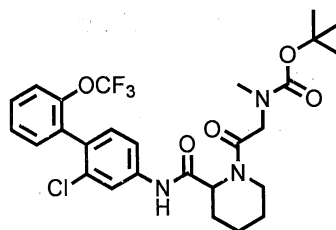
Bổ sung axit trifloaxetic (0,112 mL, 1,45 mmol) vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 4 (0,115 g, 0,207 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat chứa nước, và sau đó được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (amin silica gel, cloroform/metanol = 100/0 đến 96/4) để thu được 1-(2-aminoaxetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 5) (0,0613 g, 0,134 mmol, 65,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,45-1,63(m, 2H), 1,70-1,81(m, 2H), 1,89-1,99(m, 1H), 2,31(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 3,16(td, $J=14,0,2,3\text{Hz}$, 1H), 3,60(d, $J=1,0\text{Hz}$, 2H), 3,68(d, $J=14,0\text{Hz}$, 1H), 5,27(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,77(br, 1H), 8,39(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 456(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 6. Tổng hợp tert-butyl

(2-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)(metyl)cacbammat:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc N-(tert-butoxycarbonyl)-N-metylglyxin được sử dụng thay cho axit 2-metoxysuccinic, tert-butyl

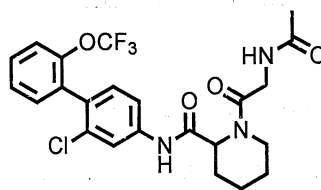
(2-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)(metyl)cacbammat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 6) (0,132 g, 0,232 mmol, 92,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,57(s, 9H), 1,38-1,80(m, 5H), 2,46-2,53(m, 1H), 3,05(s, 3H), 3,15-3,22(m, 1H), 3,66(d, J=15,7Hz, 1H), 3,77-3,84(m, 1H), 4,41(d, J=15,7Hz, 1H), 5,41-5,44(m, 1H), 7,19(d, J=8,3Hz, 1H), 7,28-7,44(m, 4H), 7,70(br, 1H), 7,88(br, 1H), 8,61(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 571(M+H)⁺.

Ví dụ 9. Tổng hợp

1-(2-axetamitaxetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamid:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 5 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, 1-(2-axetamitaxetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamid (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 9) (0,0274 g, 0,0550 mmol, 80,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

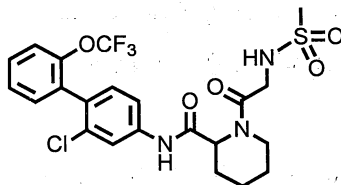
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,90(m, 5H), 2,09(s, 3H), 2,37(d, J=14,4Hz, 1H), 3,25(td, J=13,0,2,4Hz, 1H), 3,75(d, J=12,4Hz, 1H), 4,11(dd, J=17,2, 4,0Hz, 1H), 4,21(dd, J=17,2, 4,0Hz, 1H), 5,29(d, J=5,1Hz, 1H), 6,53(br, 1H), 7,21(d, J=8,5Hz, 1H),

7,29-7,37(m, 3H), 7,40-7,48(m, 2H), 7,80(br, 1H), 8,26(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 498(M+H)^+$.

Ví dụ 10. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(metylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



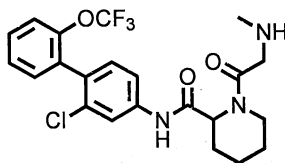
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 5 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(metylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 10) (0,0202 g, 0,0378 mmol, 79,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,95(m, 5H), 2,32(d, $J=14,1\text{Hz}$, 1H), 3,02(s, 3H), 3,33(t, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,64(d, $J=13,0\text{Hz}$, 1H), 4,08(d, $J=4,6\text{Hz}$, 2H), 5,25(d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 5,48(br, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,45(m, 5H), 7,81(br, 1H), 8,09(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 534(M+H)^+$.

Ví dụ 11. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(metylamin)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 5, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 6 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 4, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(metylamin)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 11) (0,0799 g, 0,170 mmol, 73,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

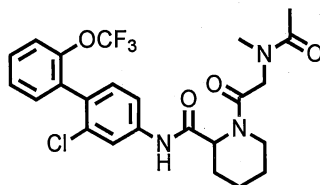
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,26-1,76(m, 5H), 1,90-2,06(m, 1H), 2,28-2,42(m, 1H), 2,50(s, 2,4H), 2,60-2,63(m, 0,8H), 3,15(t, $J=12,2\text{Hz}$, 0,8H), 3,43(d, $J=12,7\text{Hz}$, 0,2H), 3,52(s, 1,6H), 3,70-3,76(m, 1H), 4,58-4,63(m, 0,4H), 5,28(d, $J=4,9\text{Hz}$, 0,8H),

7,19-7,23(m, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,75-7,77(m, 1H), 8,44(s, 0,8H), 10,49(s, 0,2H).

ESI-MS: $m/z = 470(M+H)^+$.

Ví dụ 12. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylxetamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



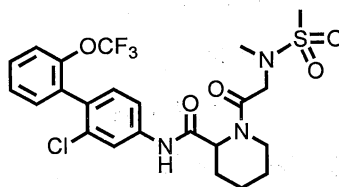
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 11 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylxetamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 12) (0,0261 g, 0,0510 mmol, 95,8%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,76(m, 5H), 2,20(s, 3H), 2,50-2,65(m, 1H), 3,24(s, 2,1H), 3,30(s, 0,9H), 3,20-3,31(m, 1H), 3,34(d, $J=15,0\text{Hz}$, 0,3H), 3,63(d, $J=15,0\text{Hz}$, 0,7H), 3,83-3,89(m, 0,7H), 4,60(d, $J=15,0\text{Hz}$, 0,7H), 4,64-4,70(m, 0,6H), 4,78(d, $J=15,0\text{Hz}$, 0,3H), 5,41(d, $J=4,5\text{Hz}$, 0,7H), 7,20-7,22(m, 1H), 7,30-7,35(m, 3H), 7,39-7,44(m, 1H), 7,60-7,75(m, 0,7H), 7,77(dd, $J=8,4, 2,0\text{Hz}$, 0,3H), 7,98-8,07(m, 0,7H), 8,14(d, $J=1,8\text{Hz}$, 0,3H), 8,64(br, 0,7H), 9,63(br, 0,3H).

ESI-MS: $m/z = 512(M+H)^+$.

Ví dụ 13. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 11 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 13) (0,0264 g, 0,0482

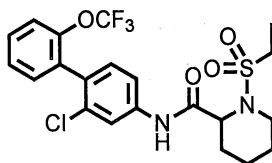
mmol, 90,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,89(m, 5H), 2,35-2,38(m, 1H), 3,03-3,07(m, 6H), 3,20-3,31(m, 1H), 3,67-3,76(m, 1H), 4,16-4,27(m, 2H), 5,25-5,26(m, 1H), 7,21-7,23(m, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,83(s, 1H), 8,22(br, 1H).

ESI-MS: m/z = 548($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 14. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(etylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit:



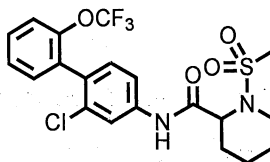
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc etansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(etylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 14) (0,0660 g, 0,134 mmol, 99,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,47(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,58-1,68(m, 2H), 1,69-1,84(m, 3H), 2,59(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 3,06-3,21(m, 4H), 3,88(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,56(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,24(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,38(m, 3H), 7,40-7,50(m, 2H), 7,85(s, 1H), 8,53(br, 1H).

ESI-MS: m/z = 491($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 15. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit:



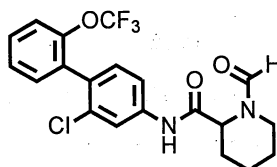
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 15) (0,0800 g, 0,168 mmol, 66,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,61(m, 1H), 1,62-1,81(m, 4H), 2,45(d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 3,04(s, 3H), 3,23(td, $J=13,3$, 2,4Hz, 1H), 3,93(t, $J=7,0\text{Hz}$, 1H), 4,64(br, 1H), 7,25(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,38(m, 3H), 7,43(dt, $J=10,8$, 3,7Hz, 2H), 7,84(d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 8,29(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 477(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 16. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-formylpiperidin-2-carboxamit:



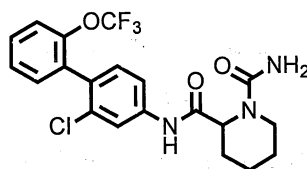
Bổ sung ethyl format (0,567 mL, 7,02 mmol) vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 3 (0,0400 g, 0,100 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng lên 90°C , sau đó khuấy trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform/metanol = 100/0 đến 90/10) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-formylpiperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 16) (0,0300 g, 0,0703 mmol, 70,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,42-1,64(m, 2H), 1,82(d, $J=10,0\text{Hz}$, 2H), 1,95(dt, $J=8,8$, 4,3Hz, 1H), 2,35(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 3,29(td, $J=13,2$, 2,8Hz, 1H), 3,63(d, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 5,12(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,45(m, 5H), 7,80(br, 1H), 8,21(d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 8,32(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 427(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 17. Tổng hợp

N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-1,2-dicarboxamit:



Bổ sung trimetylsilyl isoxyanat (0,0333 mL, 0,251 mmol) và trietylamin (0,0349 mL, 0,251 mmol) vào dung dịch diclometan (3,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 3 (0,100 g, 0,251 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 72 giờ. Thêm metanol vào dung dịch phản ứng, và dung

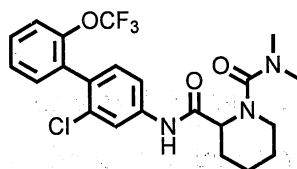
dịch được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform) để thu được N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-1,2-dicarboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 17) (0,0300 g, 0,0679 mmol, 27,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,68(m, 2H), 1,73(br, 2H), 1,81-1,92(m, 1H), 2,30(d, J=12,9Hz, 1H), 3,21(dt, J=12,8, 2,6Hz, 1H), 3,52(d, J=13,2Hz, 1H), 4,81(br, 2H), 5,03(d, J=4,6Hz, 1H), 7,20(d, J=8,3Hz, 1H), 7,29-7,37(m, 3H), 7,42(dt, J=10,8, 3,8Hz, 2H), 7,81(br, 1H), 8,95(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 442(M+H)⁺.

Ví dụ 18. Tổng hợp

N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N¹,N¹-dimetylpiperidin-1,2-dicarboxamit:

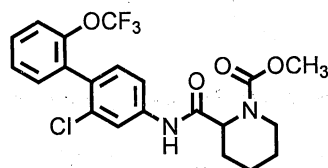


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc dimethylcarbamoyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N¹,N¹-dimetylpiperidin-1,2-dicarboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 18) (0,0231 g, 0,0492 mmol, 65,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,48-1,78(m, 4H), 1,92-2,05(m, 1H), 2,27-2,35(m, 1H), 2,94(s, 6H), 2,87-2,99(m, 1H), 3,40-3,46(m, 1H), 4,47-4,51(m, 1H), 7,20(d, J=8,6Hz, 1H), 7,30-8,00(m, 6H), 10,60(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 470(M+H)⁺.

Ví dụ 19. Tổng hợp methyl 2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat:



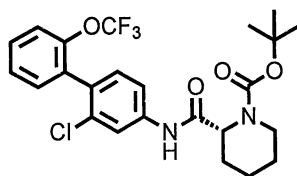
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc methyl cloformat được sử dụng làm propionyl clorua, methyl

2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 19) (0,0316 g, 0,0692 mmol, 92,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,78(m, 5H), 2,30-2,41(m, 1H), 2,92(t, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 3,81(s, 3H), 4,05-4,20(br, 1H), 4,93(d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,45(m, 5H), 7,74-7,86(m, 1H), 8,21(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 457(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 7. Tổng hợp tert-butyl (R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat



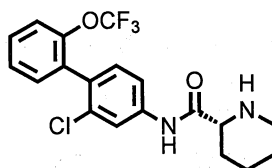
Bổ sung hợp chất của ví dụ tham khảo 1 (1,05 g, 3,66 mmol), HATU (1,53 g, 4,03 mmol), và diisopropyletylamin (0,768 mL, 4,40 mmol) vào dung dịch DMF (18 mL) chứa axit (R)-(+)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (0,840 g, 3,66 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 80/20) để thu được tert-butyl (R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 7) (1,60 g, 3,20 mmol, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,43-1,51(m, 2H), 1,53(s, 9H), 1,60-1,75(m, 3H), 2,35(d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 2,80-2,89(m, 1H), 4,03-4,13(m, 1H), 4,86-4,89(m, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,45(m, 6H), 7,80(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 499(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 8. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



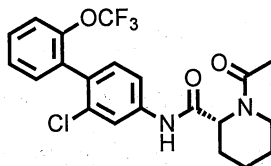
Bổ sung axit trifloaxetic (8,02 mL, 104 mmol) vào dung dịch diclometan (30 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 7 (1,60 g, 3,21 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp chứa nước được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước và sau đó được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 8) (1,13 g, 2,84 mmol, 88,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,53(ddd, $J=36,8,17,9,8,8\text{Hz}$, 4H), 1,78-1,86(m, 1H), 2,00-2,07(m, 1H), 2,74-2,82(m, 1H), 3,03-3,10(m, 1H), 3,38(dd, $J=9,6, 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,37(m, 3H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,53(dd, $J=8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,82(d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 9,02(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 399(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 20. Tổng hợp

(R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Bổ sung triethylamin (0,750 mL, 5,38 mmol) và axetic anhydrit (0,338 mL, 3,59 mmol) vào dung dịch diclometan (36 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 8 (1,43 g, 3,59 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 30 phút. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform/metanol = 95/5) để thu được (R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 20) (1,02 g, 2,32 mmol, 64,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Kết quả từ việc phân tích sử dụng cột bất đối xứng, thời gian lưu của hợp chất thu được từ ví dụ 20 là 32,8 phút, và độ tinh khiết quang học khi đó là 99,0%ee. Các điều kiện phân tích sử dụng cột bất đối xứng là như sau.

Thiết bị đo; sắc ký đồ lỏng hiệu năng cao LC-2010CHT, được sản xuất bởi Shimadzu Corporation

Cột; CHIRALCEL OD-RH 0,46 cmφ × 15 cm, cỡ hạt là 5 μm, được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries Ltd.

Nhiệt độ cột; 40°C

Pha động; (Dung dịch A) dung dịch kali dihydro phosphat 20 mM chứa nước, (Dung dịch B) axetonitril

Thành phần pha động; Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 đến 50:50 (0 đến 40 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 50:50 đến 60:40 (40 đến 41 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 (41 đến 50 phút)

Tốc độ dòng; 0,5 mL/phút

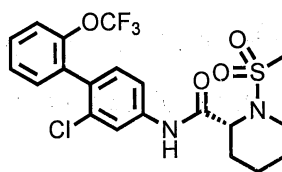
Dò; UV (210 nm)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,46-1,63(m, 1H), 1,67(d, J=7,8Hz, 1H), 1,89-2,02(m, 2H), 2,22(s, 3H), 2,29(d, J=12,9Hz, 1H), 3,22(t, J=13,2Hz, 1H), 3,78(d, J=12,7Hz, 1H), 5,29(d, J=5,1Hz, 1H), 7,20(d, J=8,3Hz, 1H), 7,29-7,37(m, 3H), 7,40-7,44(m, 2H), 7,80(br, 1H), 8,65(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 441(M+H)⁺.

(Ví dụ 21. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 21) (0,0600 g, 0,126 mmol, 99,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

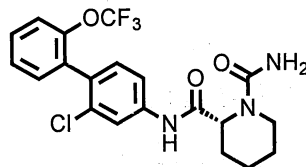
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,47-1,61(m, 1H), 1,62-1,81(m, 4H), 2,45(d, J=10,4Hz, 1H), 3,04(s, 3H), 3,23(td, J=13,3, 2,4Hz, 1H), 3,93(t, J=7,0Hz, 1H), 4,64(br, 1H), 7,25(d, J=8,5Hz, 1H), 7,30-7,38(m, 3H), 7,43(dt, J=10,8, 3,7Hz, 2H), 7,84(d, J=2,2Hz,

¹H), 8,29(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 477(M+H)⁺.

Ví dụ 22. Tổng hợp

(R)-N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-1,2-dicarboxamit:



Bổ sung trimetylsilyl isoxyanat (2,00 mL, 15,04 mmol) và trietylamin (1,05 mL, 7,57 mmol) vào dung dịch diclometan (30 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 8 (3,00 g, 7,52 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 18 giờ. Thêm metanol vào dung dịch phản ứng và dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform) để thu được

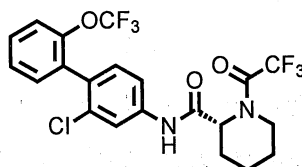
(R)-N²-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-1,2-dicarboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 22) (2,50 g, 5,66 mmol, 75,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,68(m, 2H), 1,73(br, 2H), 1,81-1,92(m, 1H), 2,30(d, J=12,9Hz, 1H), 3,21(dt, J=12,8, 2,6Hz, 1H), 3,52(d, J=13,2Hz, 1H), 4,81(br, 2H), 5,03(d, J=4,6Hz, 1H), 7,20(d, J=8,3Hz, 1H), 7,29-7,37(m, 3H), 7,42(dt, J=10,8, 3,8Hz, 2H), 7,81(br, 1H), 8,95(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 442(M+H)⁺.

Ví dụ 23. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxamit:



Bổ sung trietylamin (1,57 mL, 11,28 mmol) và trifloaxetic anhydrit (1,17 mL, 8,27 mmol) vào dung dịch diclometan (75 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 8 (3,00 g, 7,52 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 30 phút. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được

làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/ethyl axetat = 20/80) để thu được (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 23) (2,50 g, 5,05 mmol, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Kết quả từ việc phân tích sử dụng cột bất đối xứng, thời gian lưu của hợp chất thu được từ ví dụ 23 là 33,6 phút, và độ tinh khiết quang học khi đó là 95,0%ee. Các điều kiện phân tích sử dụng cột bất đối xứng là như sau.

Thiết bị đo; sắc ký đồ lỏng hiệu năng cao LC-2010CHT, được sản xuất bởi Shimadzu Corporation

Cột; CHIRALCEL OD-RH 0,46 cmφ × 15 cm, cỡ hạt là 5 μm, được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries Ltd.

Nhiệt độ cột; 40°C

Pha động; (Dung dịch A) dung dịch kali dihydro phosphat chứa nước 20 mM, (Dung dịch B) axetonitril

Thành phần pha động; Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 đến 50:50 (0 đến 40 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 50:50 đến 60:40 (40 đến 41 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 (41 đến 50 phút)

Tốc độ dòng; 0,5 mL/phút

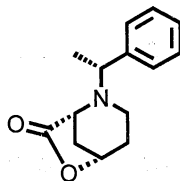
Dò; UV (210 nm)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,56-1,86(m, 4H), 1,98(dt, J=11,2, 4,6Hz, 1H), 2,36(d, J=14,1Hz, 1H), 3,37(td, J=13,4, 2,6Hz, 1H), 4,01(d, J=13,9Hz, 1H), 5,18(d, J=5,4Hz, 1H), 7,21(d, J=8,3Hz, 1H), 7,30-7,46(m, 5H), 7,79(br, 1H), 7,89(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 495(M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 9. Tổng hợp

(1R,5S)-2-((R)-1-phenyletyl)-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-7-on:



Bổ sung kali cacbonat (4,09 g, 29,6 mmol) và 4-bromo-1-buten (3,01 mL, 29,6 mmol) vào dung dịch DMF (30 mL) chứa (R)-α-metylbenzylamin (3,77 mL, 29,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 24 giờ. Thêm nước

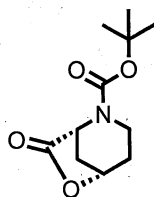
cất vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng diethyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Thêm axit glyoxylic (4,09 mL, 36,8 mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran (12 mL) chứa phần còn lại ở 0°C và nhiệt độ được tăng lên 60°C, sau đó khuấy trong 9 giờ. Bổ sung nước cất và dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa chứa nước, nước cất, và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 91/9 đến 85/15) để thu được (1R,5S)-2-((R)-1-phenyletyl)-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octan-7-on (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 9) (1,73 g, 7,48 mmol, 25,3%) dưới dạng sản phẩm chứa dầu màu vàng nhạt.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,33(d, J=6,6Hz, 3H), 1,82(d, J=11,7Hz, 1H), 1,87-1,95(m, 1H), 2,03-2,12(m, 2H), 2,47(td, J=11,8, 5,1Hz, 1H), 3,19(d, J=5,1Hz, 1H), 3,35(dd, J=12,0, 6,6Hz, 1H), 3,70(q, J=6,6Hz, 1H), 4,78(t, J=5,1Hz, 1H), 7,23-7,27(m, 1H), 7,31-7,35(m, 2H), 7,39-7,41(m, 2H).

ESI-MS:m/z = 232(M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 10. Tổng hợp

(1R,5S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]-octan-7-on:

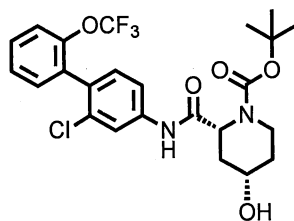


Bổ sung 20% trọng lượng paladi hydroxit-cacbon (chứa 50% trọng lượng nước, 0,210 g) và di-tert-butyl dicacbonat (1,80 g, 8,23 mmol) vào dung dịch etyl axetat (25 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 9 (1,73 g, 7,48 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong môi trường khí hydro ở cùng một nhiệt độ trong 36 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tạo huyền phù trong diethyl ete/n-hexan = 1/9(v/v) và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và làm khô để thu được (1R,5S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]-octan-7-on (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 10) (1,63 g, 7,17 mmol, 95,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48(s, 9H), 1,84-1,93(m, 1H), 1,95(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 2,03-2,06(m, 1H), 2,29-2,32(m, 1H), 3,18-3,21(m, 1H), 4,06(m, 1H), 4,70-4,85(m, 1H), 4,97(t, $J=5,1\text{Hz}$, 1H).

ESI-MS: $m/z = 228(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 11. Tổng hợp tert-butyl (2R,4S)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat:



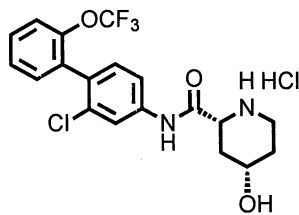
Bổ sung dung dịch trimetyl nhôm-toluen (1,4M, 1,31 mL, 1,83 mmol) vào dung dịch toluen (2,3 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 10 (0,320 g, 1,41 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 30 phút. Thêm dung dịch toluen (2,3 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 1 (0,486 g, 1,690 mmol) và nhiệt độ được tăng lên 50°C , sau đó khuấy trong 4 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 80/20 đến 50/50) để thu được tert-butyl (2R,4S)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 11) (0,654 g, 1,27 mmol, 90,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,54(s, 9H), 1,66-1,69(m, 1H), 1,78-1,82(m, 1H), 1,93-2,00(m, 1H), 2,40(d, $J=13,4\text{Hz}$, 1H), 3,25(td, $J=13,2, 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,86-3,88(m, 1H), 4,12-4,14(m, 1H), 4,98-5,00(m, 1H), 5,20(br, 1H), 7,24(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,46(m, 5H), 7,75-7,78(m, 1H), 9,08(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 515(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 12. Tổng hợp

(2R,4S)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit hydroclorua:

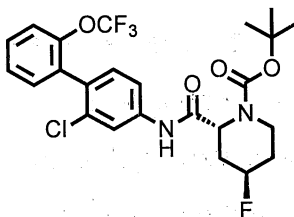


Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat (4,0M, 0,486 mL, 1,94 mmol) vào dung dịch etyl axetat (0,5 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 11 (0,0500 g, 0,0973 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc được rửa bằng etyl axetat và sau đó được làm khô để thu được (2R,4S)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carbox amit hydroclorua (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 12) (0,0409 g, 0,0908 mmol, 93,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 1,46-1,62(m, 2H), 1,91-1,94(m, 1H), 2,42-2,45(m, 1H), 3,01(t, J=12,2Hz, 1H), 3,28-3,32(m, 1H), 3,69-3,78(m, 1H), 4,00(d, J=12,0Hz, 1H), 5,28(d, J=4,9Hz, 1H), 7,38(d, J=8,3Hz, 1H), 7,42(dd, J=7,8, 1,7Hz, 1H), 7,48-7,52(m, 2H), 7,56-7,64(m, 2H), 7,94(s, 1H), 8,93(br, 1H), 11,00(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 415(M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 13. Tổng hợp tert-butyl (2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat:



Bổ sung (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (0,0380 mL, 0,291 mmol) vào dung dịch diclometan (1,9 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 11 (0,100 g, 0,194 mmol), ở -78°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 24 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa chứa nước vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 80/20) để thu được tert-butyl

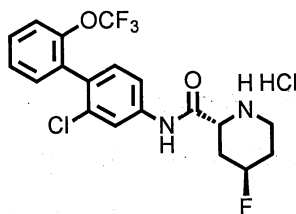
(2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 13) (0,0272 g, 0,0527 mmol, 27.2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,56(m, 1H), 1,54(s, 9H), 1,59-1,86(m, 2H), 2,07-2,19(m, 1H), 2,65-2,71(m, 1H), 2,93(t, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 4,10-4,13(m, 1H), 5,04-5,06(m, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 4H), 7,41-7,45(m, 1H), 7,76(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 517(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 14. Tổng hợp

(2R,4R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-flopiperidin-2-carboxamit hydroclorua:

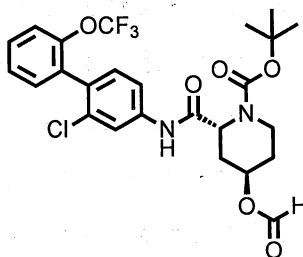


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 12, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 13 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 11, (2R,4R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-flopiperidin-2-carboxamit hydroclorua (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 14) (0,0186 g, 0,0410 mmol, 84,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,89-2,06(m, 2H), 2,24-2,33(m, 1H), 3,12-3,27(m, 2H), 4,18(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 5,16(d, $J=47,1\text{Hz}$, 1H), 7,38(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,42(dd, $J=7,9, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,52(m, 2H), 7,56-7,61(m, 2H), 7,95(br, 1H), 9,12(br, 1H), 10,97(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 417(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 15. Tổng hợp tert-butyl (2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-(formyloxy)piperidin-1-carboxylat:

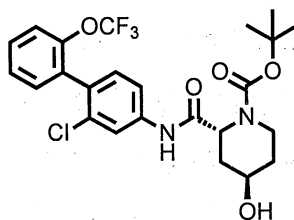


Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,113 mL, 0,583 mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran (1,0 mL) chứa triphenylphosphin (0,153 g, 0,583 mmol) ở 0°C và, sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, bổ sung axit formic (0,0220 mL, 0,583 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch tetrahydrofuran (1,00 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 11 (0,200 g, 0,388 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 85/15 đến 70/30) để thu được tert-butyl (2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-(formyloxy)piperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 15) (0,0939 g, 0,173 mmol, 44,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,28-1,37(m, 2H), 1,54(s, 9H), 1,67-1,74(m, 1H), 2,07-2,12(m, 1H), 2,61-2,63(m, 1H), 2,96-3,02(m, 1H), 4,12-4,14(m, 1H), 5,06(br, 1H), 5,43(br, 1H), 7,22(d, J=8,3Hz, 1H), 7,32-7,37(m, 3H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,80(br, 1H), 8,06(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 543(M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 16. Tổng hợp tert-butyl (2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat:



Bổ sung dung dịch natri metoxit-metanol (4,0M, 0,0207 mL, 0,0828 mmol) vào dung dịch metanol (1,1 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 15 (0,0900 g, 0,166 mmol) ở 0°C, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Thêm axit clohydric 1M vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 80/20 đến 50/50) để thu được tert-butyl

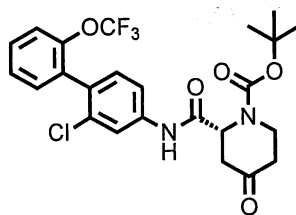
(2R,4R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 16) (0,0844 g,

0,164 mmol, 99,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,54(m, 2H), 1,54(s, 9H), 1,68-1,71(m, 1H), 1,94-1,97(m, 1H), 2,54-2,56(m, 1H), 2,86-2,93(m, 1H), 4,13-4,22(m, 2H), 5,04(br, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,78(br, 1H), 8,52(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 515(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 17. Tổng hợp tert-butyl (R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat:

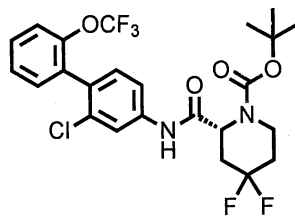


Bổ sung Dess-Martin periodinan (0,190 g, 0,449 mmol) vào dung dịch diclometan (2,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 11 (0,210 g, 0,408 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 3 giờ. Thêm dung dịch natri thiosulfat chứa nước vào dung dịch phản ứng và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước cất và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 60/40) để thu được tert-butyl (R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4-oxopiperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 17) (0,190 g, 0,370 mmol, 90,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,56(s, 9H), 2,46-2,53(m, 1H), 2,61-2,73(m, 2H), 3,00(dd, $J=16,5,3,3\text{Hz}$, 1H), 3,66-3,73(m, 1H), 3,82(br, 1H), 5,05(s, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,78(br, 1H), 9,14(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 513(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 18. Tổng hợp tert-butyl (R)-2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4,4-diflopiperidin-1-carboxylat:



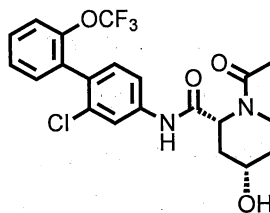
Bổ sung (diethylamino)lưu huỳnh triflorua (0,108 mL, 0,815 mmol) vào dung dịch diclometan (1,9 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 17 (0,190 g, 0,370 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 24 giờ. Thêm dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa chứa nước vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/ethyl axetat = 85/15 đến 70/30) để thu được tert-butyl (R)-2-((2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)-4,4-difluoropiperidin-1-carboxylat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 18) (0,0393 g, 0,0735 mmol, 19,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,54(s, 9H), 1,86-2,15(m, 3H), 2,99-3,07(m, 1H), 3,21(td, J=13,3,2,7Hz, 1H), 4,22-4,25(m, 1H), 5,07(br, 1H), 7,24(d, J=8,5Hz, 1H), 7,30-7,37(m, 3H), 7,41-7,46(m, 2H), 7,76(s, 1H), 7,97(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 535(M+H)⁺.

Ví dụ 24. Tổng hợp

(2R,4S)-1-axetyl-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit:



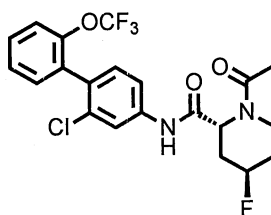
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 12 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, (2R,4S)-1-axetyl-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 24) (0,0166 g, 0,0363 mmol, 91,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,76(m, 1H), 1,87-1,98(m, 2H), 2,24(s, 3H), 2,39(d, $J=14,6\text{Hz}$, 1H), 3,50-3,57(m, 1H), 3,61-3,66(m, 1H), 4,14-4,17(m, 1H), 5,42(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 5,52(d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,37(m, 3H), 7,41-7,46(m, 2H), 7,77(br, 1H), 9,15(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 457(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 25. Tổng hợp

(2R,4R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-flopiperidin-2-carboxamit:



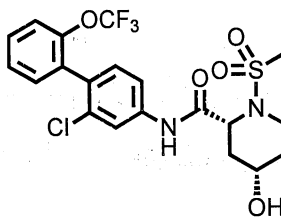
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 14 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, (2R,4R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-flopiperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 25) (0,0108 g, 0,0235 mmol, 62,8%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,69-1,85(m, 2H), 2,22-2,25(m, 1H), 2,25(s, 3H), 2,62-2,69(m, 1H), 3,21-3,28(m, 1H), 3,85(dd, $J=13,4,2,9\text{Hz}$, 1H), 5,24-5,43(m, 1H), 5,43(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,36(m, 3H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,70-7,82(m, 1H), 8,72(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 459(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 26. Tổng hợp

(2R,4S)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxy-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 12 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl

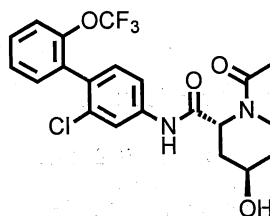
clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, (2R,4S)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxy-1-(metylsulfonyl) piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 26) (0,00841 g, 0,0171 mmol, 42,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,68-1,76(m, 1H), 1,85-1,88(m, 1H), 1,99(ddd, $J=14,9,6,9,3,1\text{Hz}$, 1H), 2,61(d, $J=14,9\text{Hz}$, 1H), 3,03(s, 3H), 3,55-3,62(m, 1H), 3,72(d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 3,75-3,79(m, 1H), 4,22-4,24(m, 1H), 4,66(d, $J=6,6\text{Hz}$, 1H), 7,25-7,27(m, 1H), 7,31-7,37(m, 3H), 7,42-7,46(m, 2H), 7,81(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,58(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 493(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 27. Tổng hợp

(2R,4R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit:



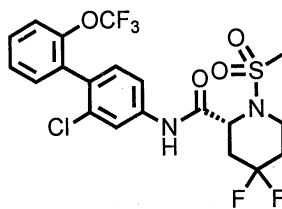
Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat (4,0M, 0,194 mL, 1,94 mmol) vào dung dịch etyl axetat (0,4 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 16 (0,0200 g, 0,0388 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong diclometan (0,8 mL) và sau đó bổ sung trietylamin (0,00135 mL, 0,0970 mmol) và axetyl clorua (0,00359 mL, 0,0504 mmol) ở 0°C , sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Thêm metanol vào dung dịch phản ứng và dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, etyl axetat/metanol = 100/0 đến 97/3) để thu được (2R,4R)-1-axetyl-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-hydroxypiperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 27) (0,0106 g, 0,0232 mmol, 59,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,57(m, 2H), 1,81(d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 2,04-2,09(m, 1H), 2,25(s, 3H), 2,50(ddt, $J=13,1, 5,0, 1,8\text{Hz}$, 1H), 3,22(td, $J=13,4, 2,6\text{Hz}$, 1H), 3,85(d, $J=13,4\text{Hz}$, 1H), 4,40-4,48(m, 1H), 5,43(d, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,37(m, 3H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,69-7,83(m, 1H), 8,65(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 457(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 28. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,4-diflo-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit:

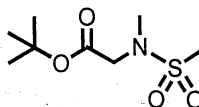


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 27, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 18 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 16 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho axetyl clorua, (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4,4-diflo-1-(metylsulfonyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 28) (0,0127 g, 0,0248 mmol, 77,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,95-2,12(m, 1H), 2,15-2,32(m, 2H), 2,95-3,02(m, 1H), 3,10(s, 3H), 3,60(td, $J=13,5$, 3,0Hz, 1H), 4,02-4,08(m, 1H), 4,89(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,26(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,37(m, 3H), 7,42-7,46(m, 2H), 7,76(s, 1H), 7,93(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 513(\text{M}+\text{H})^+$.

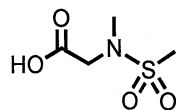
Ví dụ tham khảo 19. Tổng hợp tert-butyl 2-(N-metylmetylsulfonamit)axetat:



Bổ sung trietylamin (0,192 mL, 1,385 mmol) và metansulfonyl clorua (0,0515 mL, 0,661 mmol) vào dung dịch diclometan (2,0 mL) chứa tert-butyl 2-(metylamino)axetat hydroclorua (0,100 g, 0,550 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 3 giờ. Thêm dung dịch amoni clorua bão hòa chứa nước vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 70/30) để thu được tert-butyl 2-(N-metylmetylsulfonamit)axetat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 19) (0,117 g, 0,524 mmol, 95,2%) dưới dạng sản phẩm chứa dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48(s, 9H), 2,98(s, 3H), 3,00(s, 3H), 3,98(s, 2H).

Ví dụ tham khảo 20. Tổng hợp axit 2-(N-metylmetylsulfonamit)axetic:



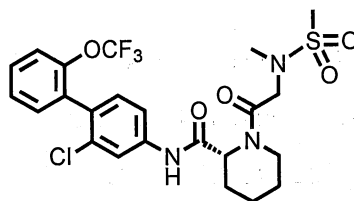
Bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat (4,0M, 1,31 mL, 5,24 mmol) vào dung dịch axetonitril (1,5 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 19 (0,117 g, 0,524 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(N-metylmetylsulfonamit)axetic thô (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 20) (0,0855 g) dưới dạng sản phẩm chứa dầu không màu. Hợp chất của ví dụ tham khảo 20 được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2,99(s, 3H), 3,01(s, 3H), 4,14(s, 2H).

ESI-MS: m/z = 168(M+H) $^+$.

Ví dụ 29. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Bổ sung dung dịch DMF (1,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 8 (0,184 g, 0,462 mmol), HATU (0,193 g, 0,508 mmol), và diisopropyletylamin (0,121 mL, 0,693 mmol) vào dung dịch DMF (2,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 20 (0,0850 g, 0,508 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng dung môi hỗn hợp của n-hexan/etyl axetat = 20/80(v/v). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 50/50 đến 30/70) để thu được (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 29) (0,209 g, 0,380 mmol, 82,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Kết quả từ việc phân tích sử dụng cột bất đối xứng, thời gian lưu của hợp chất thu được từ ví dụ 29 là 34,5 phút, và độ tinh khiết quang học khi đó là 98,2%ee. Các điều kiện phân tích sử dụng cột bất đối xứng là như sau.

Thiết bị đo; sắc ký đồ lỏng hiệu năng cao LC-2010CHT, được sản xuất bởi Shimadzu Corporation

Cột; CHIRALCEL OD-RH 0,46 cmφ × 15 cm, cỡ hạt là 5 μm, được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries Ltd.

Nhiệt độ cột; 40°C

Pha động; (Dung dịch A) dung dịch kali dihydro phosphat chứa nước 20 mM, (Dung dịch B) axetonitril

Thành phần pha động; Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 đến 50:50 (0 đến 40 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 50:50 đến 60:40 (40 đến 41 phút, gradien tuyến tính)

Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 (41 đến 50 phút)

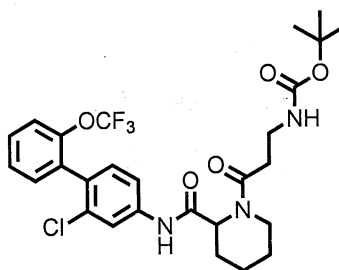
Tốc độ dòng; 0,5 mL/phút

Dò; UV (210 nm)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,52-1,89(m, 5H), 2,35-2,38(m, 1H), 3,03-3,07(m, 6H), 3,20-3,31(m, 1H), 3,67-3,76(m, 1H), 4,16-4,27(m, 2H), 5,25-5,26(m, 1H), 7,21-7,23(m, 1H), 7,30-7,45(m, 5H), 7,83(s, 1H), 8,22(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 548(M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 21. Tổng hợp tert-butyl (3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)cacbammat:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic axit được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, thu được tert-butyl (3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)cacbammat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 21) (0,288 g, 0,505 mmol, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng.

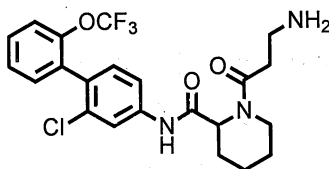
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,39(s, 9H), 1,50-1,90(5H,m), 2,35(d, J=13,7Hz, 1H), 2,55-2,75(m, 2H), 3,20(t, J=12,8Hz, 1H), 3,41-3,49(m, 1H), 3,50-3,60(m, 1H), 3,80(d,

$J=13,7\text{Hz}$, 1H)5,17(br, 1H), 5,33(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,60(m, 5H), 7,70-7,89(m, 1H), 8,65(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 570(M+H)^+$.

Ví dụ 30. Tổng hợp

1-(3-aminopropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



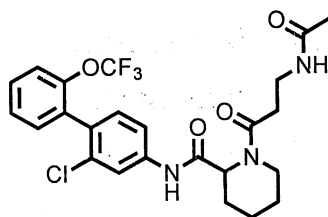
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 5, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 21 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 4, 1-(3-aminopropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 30) (0,155 g, 0,329 mmol, 65,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,82(m, 5H), 2,43(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H)2,56(dt, $J=15,3$, 6,2Hz, 1H), 2,71-2,79(m, 1H), 3,09-3,21(m, 3H), 3,88(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 5,43(d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,19(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,40-7,85(m, 3H), 8,96(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 470(M+H)^+$.

Ví dụ 31. Tổng hợp

1-(3-axetamitpropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



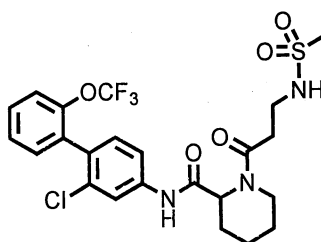
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 30 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, thu được 1-(3-axetamitpropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 31) (0,0218 g, 0,0420 mmol, 99,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,94(m, 5H), 1,98(s, 3H), 2,34(d, $J=13,3\text{Hz}$, 1H), 2,60-2,73(m, 2H), 3,20(td, $J=13,3$, 2,4Hz, 1H), 3,52-3,70(m, 2H), 3,79(d, $J=13,3\text{Hz}$, 1H), 5,30(d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 6,23(br, 1H), 7,21(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,90(m, 6H), 8,51(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 512(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 32. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylsulfonamit)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



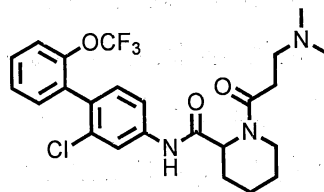
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 30 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylsulfonamit)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 32) (0,0224 g, 0,0409 mmol, 96,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,90(m, 5H), 2,33(d, $J=13,5\text{Hz}$, 1H), 2,75-2,80(m, 2H) 3,00(s, 3H), 3,22(t, $J=13,5\text{Hz}$, 1H), 3,45-3,51(m, 2H), 3,77(d, $J=13,5\text{Hz}$, 1H), 5,26-5,30(m, 2H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,44(m, 5H), 7,80(br, 1H), 8,22(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 548(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 33. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(dimetylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



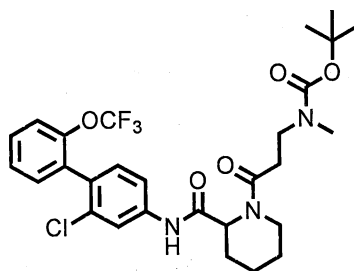
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc hydroclorua axit 3-(dimetylamino)propanoic được sử dụng làm axit 2-metoxysaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(dimetylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 33) (0,0274 g, 0,0550 mmol,

73,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,49-1,83(m, 5H), 2,27(s, 6H), 2,38-2,45(m, 1H), 2,56-2,61(m, 1H), 2,66-2,80(m, 3H), 3,12-3,20(m, 1H), 3,85-3,93(m, 1H), 5,42(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,27-7,45(m, 6H), 8,73(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 498(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 22. Tổng hợp tert-butyl (3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)(metyl)cacamat:



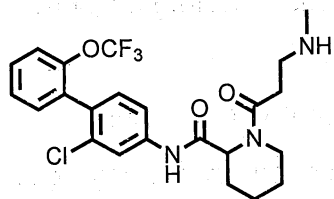
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)propanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, thu được tert-butyl (3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)(metyl)cacamat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 22) (0,130 g, 0,223 mmol, 89,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,35(s, 9H), 1,30-1,77(m, 5H), 2,37-2,80(m, 3H), 2,93(s, 3H), 3,18-3,30(m, 2H), 3,84(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 3,95-4,03(m, 1H), 5,38-5,42(m, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,46(m, 4H), 7,66-7,72(m, 1H), 7,90-7,92(m, 1H), 9,10(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 584(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 34. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 5, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 22 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 4,

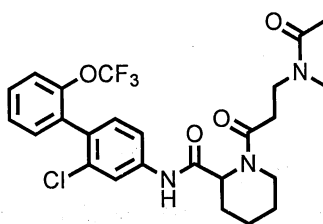
N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylaminopropanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 34) (0,804 g, 0,166 mmol, 74,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,83(m, 5H), 2,47(s, 3H), 2,40-2,48(m, 1H), 2,75-2,83(m, 1H), 2,94-2,99(m, 2H), 3,16(td, $J=13,1, 2,6\text{Hz}$, 1H), 3,88(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 5,41(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,81(m, 6H), 8,80(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 484(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 35. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(N-metylaxetamit)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



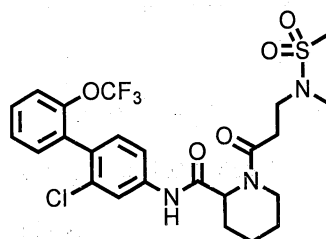
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 34 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và axetyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(N-metylaxetamit)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 35) (0,0316 g, 0,0601 mmol, 74,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,77(m, 5H), 2,09(s, 3H), 2,45(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 2,59-2,79(m, 2H), 3,11(s, 3H), 3,20-3,29(m, 2H), 3,84(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 4,21-4,28(m, 1H), 5,35(d, $J=5,1\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,36(m, 3H), 7,38-7,44(m, 1H), 7,70-7,80(m, 1H), 7,97-8,06(m, 1H), 9,09(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 526(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 36. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(N-metylmetylsulfonamit)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



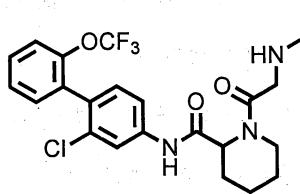
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất ví dụ 34 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(N-metylmetylsulfonamit)propionyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 36) (0,0380 g, 0,0676 mmol, 86,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,98(m, 5H), 2,35(d, $J=13,5\text{Hz}$, 1H), 2,76(dt, $J=15,9$, $7,0\text{Hz}$, 1H), 2,86(s, 3H), 2,83-2,89(m, 1H), 2,95(s, 3H), 3,20(td, $J=13,5$, $2,7\text{Hz}$, 1H), 3,50-3,57(m, 2H), 3,85(d, $J=13,5\text{Hz}$, 1H), 5,31(d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,36(m, 3H), 7,40-7,52(m, 2H), 7,80-7,83(m, 1H), 8,42(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 584(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 77. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(etylamin)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



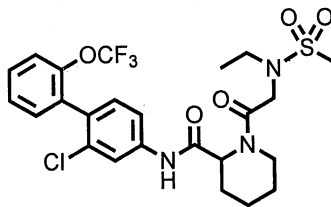
Bổ sung dung dịch diclometan (0,0600 mL) chứa axetaldehyt (0,00464 g, 0,105 mmol), axit axetic (0,000502 mL, 0,00877 mmol), và natri triaxetoxymetaphorua (0,0279m g, 0,132 mmol) vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 5 (0,0400 g, 0,0877 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 2,5 giờ. Thêm dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa chứa nước vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (amin silica gel, n-hexan/etyl axetat = 40/60 đến 0/100) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(etylamin)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ 77) (0,0193 g, 0,00399 mmol, 45,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,17(t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,38-1,80(m, 5H), 1,90-2,00(m, 1H), 2,30-2,45(m, 1H), 2,55-2,90(m, 2H), 3,16(t, $J=13,3\text{Hz}$, 1H), 3,56(s, 2H), 3,70-3,76(m, 1H), 5,29(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,45(m, 6H), 7,70-7,90(m, 1H), 8,46(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 484(M+H)^+$.

Ví dụ 37. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-etylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:

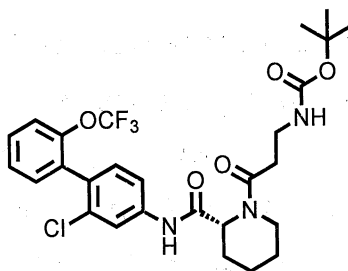


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ 77 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3 và metansulfonyl clorua được sử dụng thay cho propionyl clorua, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-etylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 37) (0,0175 g, 0,0311 mmol, 78,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,25(t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,50-1,90(m, 5H), 2,38(d, $J=13,0\text{Hz}$, 1H), 3,07(s, 3H), 3,25(t, $J=13,0\text{Hz}$, 1H), 3,43(q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,76(d, $J=13,0\text{Hz}$, 1H), 4,14(d, $J=17,0\text{Hz}$, 1H), 4,30(d, $J=17,0\text{Hz}$, 1H), 5,27(d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,40-7,45(m, 2H), 7,83-7,85(m, 1H), 8,23(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 584(M+Na)^+$.

Ví dụ tham khảo 24. Tổng hợp tert-butyl (R)-(3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyle)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)cacbamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, thu được tert-butyl (R)-(3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyle)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)cacbamit:

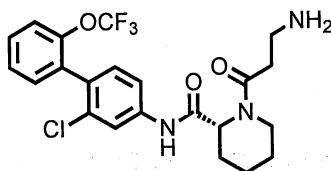
xopropyl)cacbammat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 24) (0,104 g, 0,182 mmol, 96,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,39(s, 9H), 1,50-1,90(5H, m), 2,35(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 2,55-2,75(m, 2H), 3,20(t, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,41-3,49(m, 1H), 3,50-3,60(m, 1H), 3,80(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 5,17(br, 1H), 5,33(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,60(m, 5H), 7,70-7,89(m, 1H), 8,65(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 570(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 38. Tổng hợp

(R)-1-(3-aminopropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



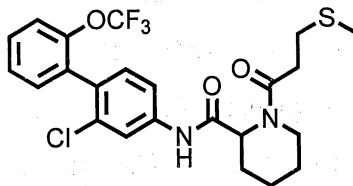
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 5, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 24 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 4, (R)-1-(3-aminopropanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 38) (0,497 g, 0,106 mmol, 58,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,82(m, 5H), 2,43(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 2,56(dt, $J=15,3, 6,2\text{Hz}$, 1H), 2,71-2,79(m, 1H), 3,09-3,21(m, 3H), 3,88(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 5,43(d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,19(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,40-7,85(m, 3H), 8,96(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 470(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 39. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylthio)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-(metylthio)propanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxysuccinic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylthio)propanoyl)piperidin-

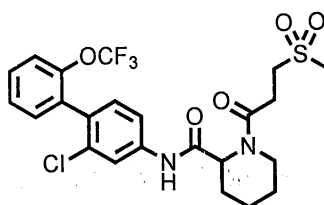
2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 39) (0,0489 g, 0,0976 mmol, 97,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,90(m, 5H), 2,18(s, 3H), 2,36(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 2,68-2,77(m, 1H), 2,80-2,99(m, 3H), 3,17(td, $J=13,2, 2,6\text{Hz}$, 1H), 3,86(d, $J=12,4\text{Hz}$, 1H), 5,37(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,52(m, 5H), 7,66-7,90(m, 1H), 8,49(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 501(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 40. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylsulfonyl)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:

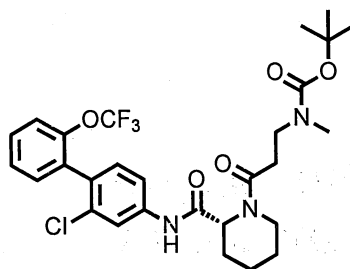


Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (0,0496 g, 0,287 mmol) vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa hợp chất ví dụ 39 (0,0480 g, 0,0958 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 17 giờ. Thêm dung dịch natri thiosulfat bão hòa chứa nước và natri hydro cacbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 50/50 đến 25/75) để thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylsulfonyl)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 40) (0,0412 g, 0,0773 mmol, 80,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,82(m, 5H), 2,45-2,48(m, 1H), 2,79(td, $J=11,0,5,9\text{Hz}$, 1H), 3,06(s, 3H), 3,18-3,27(m, 2H), 3,40(dt, $J=13,8, 5,5\text{Hz}$, 1H), 3,77-3,79(m, 1H), 3,93-3,96(m, 1H), 5,41(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,20(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,36(m, 3H), 7,40-7,44(m, 1H), 7,51-7,53(m, 1H), 7,86-7,89(m, 1H), 8,28(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 533(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 25. Tổng hợp tert-butyl (R)-(3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)(metyl)cacbamit:



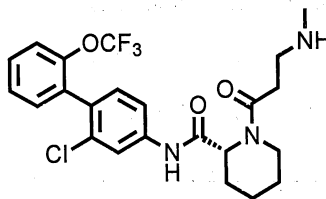
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-((tert-butoxycarbonyl)(metyl)amino)propanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, thu được tert-butyl (R)-(3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)(metyl)cacbammat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 25) (0,117 g, 0,201 mmol, 91,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,35(s, 9H), 1,30-1,77(m5H,), 2,37-2,80(m, 3H), 2,93(s, 3H), 3,18-3,30(m, 2H), 3,84(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 3,95-4,03(m, 1H), 5,38-5,42(m, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,46(m, 4H), 7,66-7,72(m, 1H), 7,90-7,92(m, 1H), 9,10(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 584(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 41. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit:



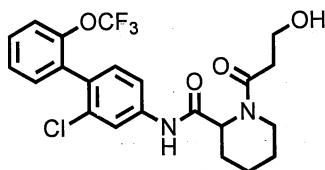
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 5, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 25 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 4, (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(metylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 41) (0,748 g, 0,155 mmol, 77,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,83(m, 5H), 2,47(s, 3H), 2,40-2,48(m, 1H), 2,75-2,83(m, 1H), 2,94-2,99(m, 2H), 3,16(td, $J=13,1, 2,6\text{Hz}$, 1H), 3,88(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 5,41(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,81(m, 6H), 8,80(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 484(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 42. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-hydroxypropanoyl)piperidin-2-carboxamit:

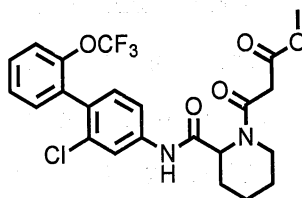


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-hydroxypropanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-hydroxypropanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 42) (0,212 g, 0,450 mmol, 59,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,92(m, 4H), 2,35(d, $J=14,1\text{Hz}$, 1H), 2,64-2,80(m, 2H), 3,06(t, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 3,19(td, $J=13,2, 2,4\text{Hz}$, 1H), 3,83(d, $J=14,1\text{Hz}$, 1H), 3,98(q, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 5,34(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,44(m, 6H), 7,70-7,90(brm, 1H), 8,39(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 471(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 43. Tổng hợp methyl 3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropanoat:

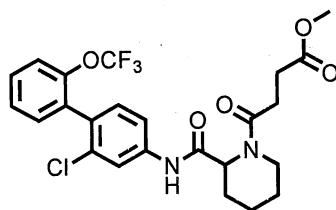


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc methyl 3-clo-3-oxopropanoat được sử dụng thay cho propionyl clorua, methyl 3-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropanoat (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 43) (0,0500 g, 0,100 mmol, 80,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,80(m, 5H), 2,57-2,62(m, 1H), 3,16-3,25(m, 1H), 3,57(d, $J=17,2\text{Hz}$, 1H), 3,59-3,65(m, 1H), 3,84(s, 3H), 3,85(d, $J=17,2\text{Hz}$, 2H), 5,49(s, 1H), 7,22(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,37(m, 3H), 7,40-7,44(m, 1H), 7,92-7,95(m, 1H), 8,87(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 499(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 44. Tổng hợp methyl 4-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-4-oxobutanoat:



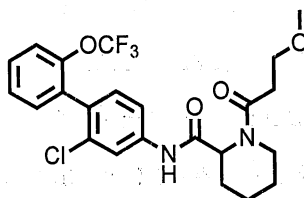
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc methyl 4-clo-4-oxobutanoat được sử dụng thay cho propionyl clorua, methyl 4-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-4-oxobutanoat (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 44) (0,0390 g, 0,0760 mmol, định lượng) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,52-1,60(m, 5H), 2,42-2,60(m, 2H), 2,62-2,70(m, 1H), 2,88-2,96(m, 1H), 2,99-3,08(m, 1H), 3,22(d, $J=14,6\text{Hz}$, 1H), 3,74(s, 3H), 3,97(d, $J=14,6\text{Hz}$, 1H), 5,46(d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,44(m, 6H), 8,49(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 513(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 45. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-metoxipropanoyl)piperidin-2-carboxamit:



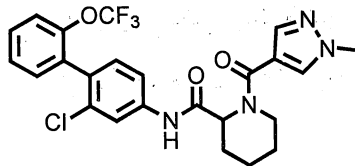
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 2, ngoại trừ việc axit 1-(3-metoxipropanoyl)piperidin-2-carboxylic được sử dụng thay cho axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic, thu được N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-metoxipropanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 45) (0,0467 g, 0,0963 mmol, 50,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,87(m, 5H), 2,39(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 2,64(dt, $J=15,0, 5,7\text{Hz}$, 1H), 2,85-2,92(m, 1H), 3,14(td, $J=13,1, 2,3\text{Hz}$, 1H), 3,38(s, 3H), 3,67-3,78(m, 1H), 3,81-3,86(m, 1H), 3,92(d, $J=13,9\text{Hz}$, 1H), 5,40(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,80(m, 6H), 8,46(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 483(M-H)^-$.

Ví dụ 46. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)pi
peridin-2-carboxamit:



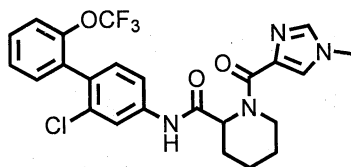
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)pi peridin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 46) (0,0314 g, 0,0619 mmol, 82,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,62-1,71(m, 2H), 1,78-1,87(m, 2H), 1,99-2,11(m, 1H), 2,37(d, $J=12,9\text{Hz}$, 1H), 3,08-3,21(m, 1H), 3,96(s, 3H), 4,13-4,23(m, 1H), 5,18-5,20(m, 1H), 7,22(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,27-7,90(m, 6H), 7,70(s, 1H), 7,81(s, 1H), 9,18(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 507(M+H)^+$.

Ví dụ 47. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl)
piperidin-2-carboxamit:



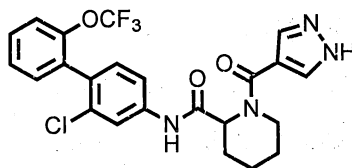
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-cacbonyl) piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 47) (0,0369 g, 0,0728 mmol, 96,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,45-1,83(m, 4H), 2,15-2,32(m, 2H), 2,75-2,87(m, 1H), 3,79(s, 3H), 4,55-4,65(m, 1H), 5,31-5,37(m, 1H), 7,21(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,63(m, 7H), 7,75-7,90(m, 1H), 11,47(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 507(M+H)^+$.

Ví dụ 48. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperidin-2-carboxamit:

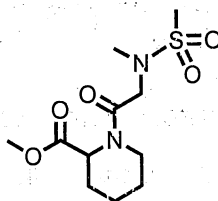


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1H-pyrazol-4-carboxylic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(1H-pyrazol-4-cacbonyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 48) (0,0163 g, 0,0331 mmol, 44,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,45-1,90(m, 4H), 1,95-2,17(m, 1H), 2,33-2,43(m, 1H), 3,15-3,26(m, 1H), 4,09-4,21(m, 1H), 5,20-5,27(m, 1H), 7,22(d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,52(m, 5H), 7,70-8,00(m, 3H), 9,16(br, 1H), 10,79(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 493(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 26. Tổng hợp methyl 1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxylat:

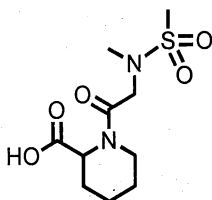


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 20 được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và methyl piperidin-2-carboxylat hydroclorua được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, methyl axit 1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxylic (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 26) (0,934 g, 3,19 mmol, 82,0) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,24-1,76(m, 5H), 2,25-2,32(m, 1H), 2,99(s, 3H), 3,00(s, 3H), 3,25(td, $J=13,0$, 3,2Hz, 1H), 3,58-3,64(m, 1H), 3,75(d, $J=4,6\text{Hz}$, 3H), 4,11(d, $J=17,1\text{Hz}$, 1H), 4,30(d, $J=17,1\text{Hz}$, 1H), 5,25(d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H).

ESI-MS: $m/z = 293(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 27. Tổng hợp axit 1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxylic:



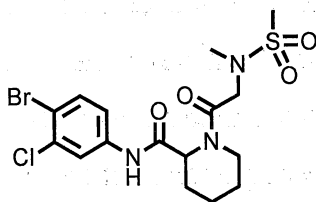
Bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước (3,83 mL, 3,83 mmol) vào dung dịch metanol (10,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 26 (0,933 g, 3,19 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 17 giờ. Thêm axit clohydric 1M vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 1-(2-(N-methylmethylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxylic thô (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 27) (0,812g) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất của ví dụ tham khảo 27 được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,75(m, 5H), 2,30(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 2,98(s, 3H), 2,99(s, 3H), 3,24(t, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 3,63(d, $J=13,1\text{Hz}$, 1H), 4,13(d, $J=17,2\text{Hz}$, 1H), 4,27(d, $J=17,2\text{Hz}$, 1H), 5,24(d, $J=4,1\text{Hz}$, 1H).

ESI-MS: $m/z = 279(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ tham khảo 28. Tổng hợp

N-(4-bromo-3-clophenyl)-1-(2-(N-methylmethylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 2, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 27 được sử dụng thay cho axit 1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-2-carboxylic và 4-bromo-3-cloanilin được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 1, thu được N-(4-bromo-3-clophenyl)-1-(2-(N-methylmethylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 28) (0,296 g, 0,634 mmol, 58,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

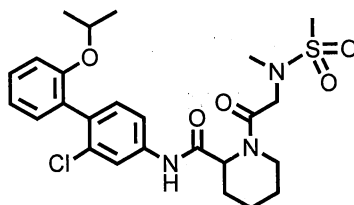
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,49-1,85(m, 5H), 2,34(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,03(s, 3H), 3,03(s, 3H), 3,20(t, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 3,71(d, $J=12,8\text{Hz}$, 1H), 4,12(d, $J=16,7\text{Hz}$, 1H), 4,23(d, $J=16,7\text{Hz}$, 1H), 5,22(d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,24(m, 1H), 7,50(dd, $J=8,5, 2,0\text{Hz}$,

1H), 7,84(t, J=2,3Hz, 1H), 8,20(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 467(M+H)⁺.

Ví dụ 49. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)pi
peridin-2-carboxamit:



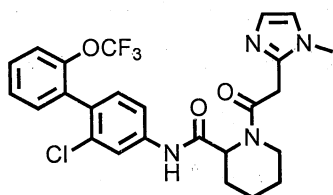
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 1, ngoại trừ việc axit 2-isopropoxyphenylboronic được sử dụng thay cho axit 2-triflometoxyphenylboronic và hợp chất của ví dụ tham khảo 28 được sử dụng thay cho 4-bromo-3-cloanilin, N-(2-clo-2'-isopropoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)pi peridin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 49) (0,0253 g, 0,0485 mmol, 75,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,20(d, J=6,0Hz, 6H), 1,50-1,88(m, 5H), 2,31-2,39(m, 1H), 3,05(s, 3H), 3,05(s, 3H), 3,21-3,28(m, 1H), 3,69-3,74(m, 1H), 4,19(d, J=16,8Hz, 1H), 4,25(d, J=16,8Hz, 1H), 4,41(t, J=6,0Hz, 1H), 5,23-5,26(m, 1H), 6,95-7,00(m, 2H), 7,17(dd, J=7,4,2,0Hz, 1H), 7,22-7,37(m, 3H), 7,76(d, J=2,0Hz, 1H), 8,11(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 523(M+H)⁺.

Ví dụ 50. Tổng hợp

N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic, N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 50) (0,0341 g, 0,0654 mmol, 87,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

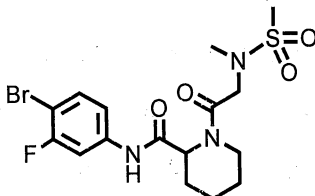
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,49-1,80(m, 5H), 2,67-2,74(m, 1H), 3,20-3,27(m, 1H), 3,54-3,62(m, 1H), 3,63(s, 3H), 3,73(d, J=15,9Hz, 1H), 4,05(d, J=15,9Hz, 1H),

5,59-5,63(m, 1H), 6,89-6,98(m, 2H), 7,20-7,29(m, 1H), 7,32-7,37(m, 3H), 7,39-7,45(m, 1H), 7,71-7,99(m, 2H), 10,64(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 521(M+H)^+$.

Ví dụ tham khảo 29. Tổng hợp

N-(4-bromo-3-flophenyl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



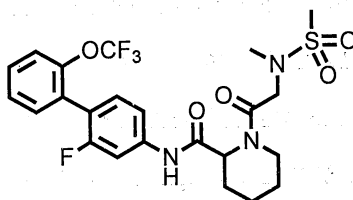
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 2, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 27 được sử dụng thay cho axit 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic và 4-bromo-3-fluoranilin được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 1, thu được N-(4-bromo-3-flophenyl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 29) (0,0253 g, 0,0562 mmol, 52,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,48-1,83(m, 5H), 2,31-2,39(m, 1H), 3,03(s, 3H), 3,03(s, 3H), 3,16-3,23(m, 1H), 3,68-3,75(m, 1H), 4,10(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 4,24(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 5,21-5,24(m, 1H), 7,06(dd, $J=9,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,43(t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,63(dd, $J=10,5, 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,24(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 451(M+H)^+$.

Ví dụ 51. Tổng hợp

N-(2-flo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit:

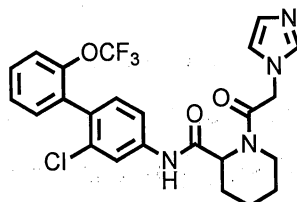


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ tham khảo 1, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 29 được sử dụng làm 4-bromo-3-cloanilin, N-(2-flo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(N-metylmetylsulfonamit)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 51) (0,0132 g, 0,0248 mmol, 44,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,45-1,90(m, 5H), 2,33-2,41(m, 1H), 3,05(s, 6H), 3,20-3,29(m, 1H), 3,69-3,76(m, 1H), 4,17(d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 4,25(d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 5,23-5,27(m, 1H), 7,20-7,44(m, 6H), 7,62(dd, $J=11,7, 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,24(br, 1H).

Ví dụ 52. Tổng hợp

1-(2-(1H-imidazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



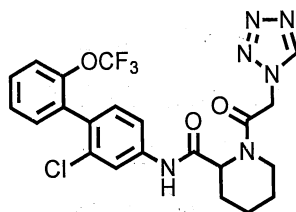
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1-imidazolaxetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, 1-(2-(1H-imidazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 52) (0,0189 g, 0,0373 mmol, 49,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,44-2,05(m, 5H), 2,23-2,31(m, 1H), 3,37-3,47(m, 1H), 3,67-3,74(m, 1H), 4,86(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 4,91(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 5,16-5,22(m, 1H), 6,97(s, 1H), 7,13(s, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,37(m, 4H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,53(s, 1H), 7,70-7,87(m, 1H), 8,41(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 507(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 53. Tổng hợp

1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1H-tetrazol-1-axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, 1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 53) (0,0244 g, 0,0479 mmol, 38,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

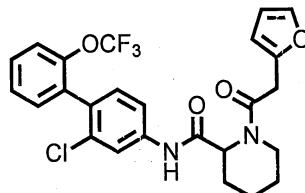
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,59-2,02(m, 5H), 2,29-2,32(m, 1H), 3,49-3,57(m, 1H),

3,73-3,77(m, 1H), 5,18-5,19(m, 1H), 5,40(d, J=16,8Hz, 1H), 5,48(d, J=16,8Hz, 1H), 7,21-7,46(m, 6H), 7,81(br, 1H), 8,02(s, 1H), 8,86(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 509(M+H)⁺.

Ví dụ 54. Tổng hợp

1-(2-(furan-2-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



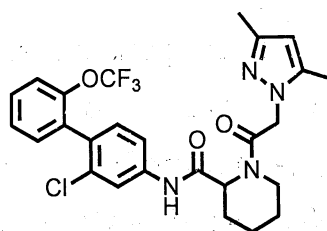
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-furanaxetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, thu được 1-(2-(furan-2-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 54) (0,0605 g, 0,119 mmol, 95,2%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,41-1,95(m, 5H), 2,33-2,38(m, 1H), 3,08-3,16(m, 1H), 3,85-3,97(m, 3H), 5,34-5,36(m, 1H), 6,22-6,23(m, 1H), 6,35-6,37(m, 1H), 7,19-7,44(m, 8H), 8,33(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 505(M-H)⁻.

Ví dụ 55. Tổng hợp

1-(2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic, thu được 1-(2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 55) (0,0579 g, 0,108 mmol, 86,3%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

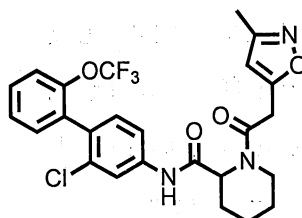
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,46-1,66(m, 2H), 1,74-1,79(m, 3H), 2,08(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,47-2,50(m, 1H), 3,11-3,19(m, 1H), 3,69-3,74(m, 1H), 4,83(d, J=15,2Hz,

¹H), 4,96(d, J=15,2Hz, 1H), 5,35-5,36(m, 1H), 5,89(s, 1H), 7,21-7,45(m, 7H), 8,86(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 535(M+H)⁺.

Ví dụ 56. Tổng hợp

1-(2-(3-metylisoxazol-5-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



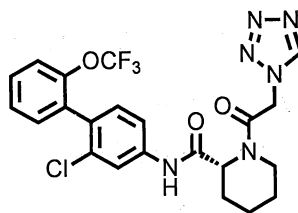
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-metyl-5-isoxazolaxetic được sử dụng thay cho axit 2-metox yaxetic, 1-(2-(3-metylisoxazol-5-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 56) (0,0652 g, 0,125 mmol, 99,6%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,47-1,96(m, 5H), 2,29(s, 3H), 2,33-2,39(m, 1H), 3,21-3,28(m, 1H), 3,82-3,87(m, 1H), 3,95(d, J=16,1Hz, 1H), 4,01(d, J=16,1Hz, 1H), 5,32-5,33(m, 1H), 6,08(s, 1H), 7,21-7,45(m, 7H), 8,27(br, 1H).

ESI-MS:m/z = 520(M-H)⁻.

Ví dụ 57. Tổng hợp

(R)-1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Bổ sung dung dịch DMF (10 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 8 (4,00 g, 10,03 mmol), HATU (4,96 g, 13,04 mmol), và diisopropyletylamin (2,63 mL, 15,04 mmol) vào dung dịch DMF (30 mL) chứa axit 1H-tetrazol-1-axetic (1,67 g, 13,04 mmol), ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Thêm nước cất vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng toluen. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (amin silica gel,

n-hexan/etyl axetat = 40/60 đến 0/100) để thu được (R)-1-(2-(1H-tetrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 57) (3,87 g, 7,60 mmol, 75,9%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng. Kết quả từ việc phân tích sử dụng cột bất đối xứng, thời gian lưu của hợp chất thu được từ ví dụ 57 là 55,3 phút, và độ tinh khiết quang học khi đó là 99,4%ee. Các điều kiện phân tích sử dụng cột bất đối xứng là như sau.

Thiết bị đo; sắc ký đồ lỏng hiệu năng cao LC-2010CHT, được sản xuất bởi Shimadzu Corporation

Cột; CHIRALCEL OD-RH 0,46 cmφ × 15 cm, cỡ hạt là 5 μm, được sản xuất bởi Daicel Chemical Industries Ltd.

Nhiệt độ cột; 40°C

Pha động; (Dung dịch A) Nước cất, (Dung dịch B) axetonitril

Thành phần pha động; Dung dịch A:Dung dịch B = 60:40 (0 đến 75 phút)

Tốc độ dòng; 0,5 mL/phút

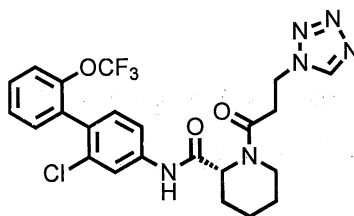
Dò; UV (210 nm)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,62-2,00(m, 5H), 2,27-2,31(m, 1H), 3,52-3,58(m, 1H), 3,73-3,76(m, 1H), 5,18-5,19(m, 1H), 5,40(d, J=16,5Hz, 1H), 5,48(d, J=16,5Hz, 1H), 7,21-7,45(m, 6H), 7,81(br, 1H), 8,15(s, 1H), 8,86(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 509(M+H)⁺.

Ví dụ 58. Tổng hợp

(R)-1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



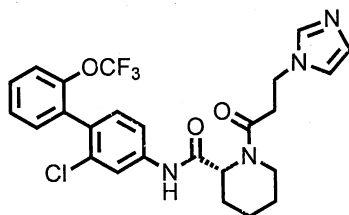
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-(tetrazol-1-yl)propionic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(3-(1H-tetrazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 58) (0,117 g, 0,224 mmol, 89,1%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,43-1,97(m, 5H), 2,25-2,29(m, 1H), 3,04-3,19(m, 2H), 3,25(td, $J=13,0$, 2,7Hz, 1H), 3,70-3,74(m, 1H), 4,79-4,92(m, 2H), 5,18-5,19(m, 1H), 7,22-7,44(m, 6H), 7,79(br, 1H), 8,13(br, 1H), 8,84(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 521(\text{M-H})^-$.

Ví dụ 59. Tổng hợp

(R)-1-(3-(1H-imidazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



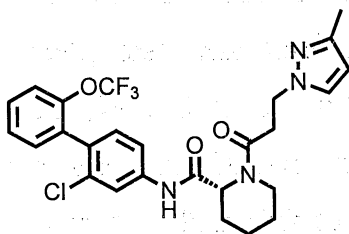
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-(imidazol-1-yl)propionic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(3-(1H-imidazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 59) (0,0796 g, 0,153 mmol, 60,9%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,37-1,99(m, 5H), 2,26-2,29(m, 1H), 2,87-2,91(m, 2H), 3,17(td, $J=13,3$, 2,7Hz, 1H), 3,67-3,71(m, 1H), 4,34-4,47(m, 2H), 5,24-5,25(m, 1H), 6,99(s, 1H), 7,06(s, 1H), 7,21-7,45(m, 6H), 7,58(br, 1H), 7,71-7,82(m, 1H), 8,33(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 521(\text{M+H})^+$.

Ví dụ 60. Tổng hợp

(R)-1-(3-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 3-(3-metyl-pyrazol-1-yl)propionic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3,

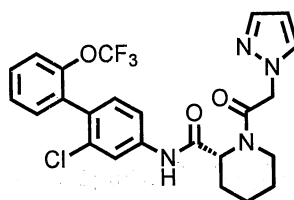
(R)-1-(3-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)propanoyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 60) (0,135 g, 0,252 mmol, định lượng) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,37-1,89(m, 5H), 2,12(s, 3H), 2,35-2,38(m, 1H), 2,85-3,12(m, 3H), 3,67-3,70(m, 1H), 4,38-4,44(m, 1H), 4,51-4,58(m, 1H), 5,30-5,32(m, 1H), 5,96-5,97(m, 1H), 7,19-7,45(m, 8H), 8,59(br, 1H).

ESI-MS: $m/z = 535(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 61. Tổng hợp

(R)-1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



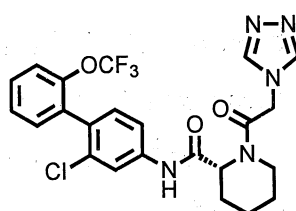
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-(1H-pyrazol-1-yl)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 61) (0,0623 g, 0,123 mmol, 98,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,74(m, 5H), 2,52-2,55(m, 1H), 3,04-3,12(m, 1H), 3,65-3,69(m, 1H), 5,01(d, $J=14,5\text{Hz}$, 1H), 5,22(d, $J=14,5\text{Hz}$, 1H), 5,43-5,44(m, 1H), 6,39(dd, $J=2,3,2,0\text{Hz}$, 1H), 7,24(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,32-7,37(m, 3H), 7,41-7,45(m, 1H), 7,52-7,61(m, 1H), 7,53(d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 7,58(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,80-7,87(brm, 1H), 9,02(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 507(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 62. Tổng hợp

(R)-1-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



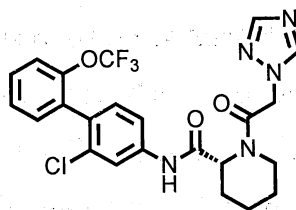
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 62) (0,0575 g, 0,113 mmol, 90,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,55-1,90(m, 5H), 2,29-2,32(m, 1H), 3,57-3,71(m, 2H), 4,93(d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 5,02(d, $J=16,8\text{Hz}$, 1H), 5,22-5,23(m, 1H), 7,19(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,37(m, 4H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,81(s, 1H), 8,21(s, 2H), 8,84(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 508(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 63. Tổng hợp

(R)-1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



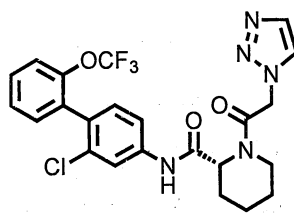
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc natri 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetat được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 63) (0,0587 g, 0,116 mmol, 92,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,54-1,70(m, 2H), 1,77-1,90(m, 3H), 2,38-2,41(m, 1H), 3,31-3,39(m, 1H), 3,74-3,78(m, 1H), 5,13(d, $J=15,4\text{Hz}$, 1H), 5,22(d, $J=15,4\text{Hz}$, 1H), 5,29(d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,37(m, 4H), 7,41-7,45(m, 1H), 7,79(brs, 1H), 8,02(s, 1H), 8,26(s, 1H), 8,39(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 508(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 64. Tổng hợp

(R)-1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:



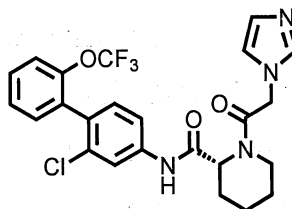
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)axetyl)-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamid (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 64) (0,0619 g, 0,122 mmol, 97,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,70(m, 2H), 1,76-1,88(m, 3H), 2,39-2,42(m, 1H), 3,32-3,39(m, 1H), 3,74-3,78(m, 1H), 5,30-5,31(m, 1H), 5,34(d, $J=15,4\text{Hz}$, 1H), 5,41(d, $J=15,4\text{Hz}$, 1H), 7,23(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,30-7,37(m, 3H), 7,41-7,45(m, 1H), 7,52(brs, 1H), 7,76(d, $J=0,9\text{Hz}$, 1H), 7,82(d, $J=0,9\text{Hz}$, 1H), 7,91(brs, 1H), 8,43(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 508(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 65. Tổng hợp

(R)-1-(2-(1H-imidazol-1-yl)axetyl)-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamid:



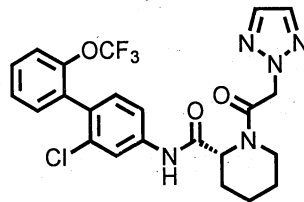
Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 1-imidazolaxetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(1H-imidazol-1-yl)axetyl)-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamid (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 65) (0,635 g, 1,25 mmol, 63,5%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,44-2,05(m, 5H), 2,23-2,31(m, 1H), 3,37-3,47(m, 1H), 3,67-3,74(m, 1H), 4,86(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 4,91(d, $J=16,6\text{Hz}$, 1H), 5,16-5,22(m, 1H), 6,97(s, 1H), 7,13(s, 1H), 7,20(d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,29-7,37(m, 4H), 7,40-7,45(m, 1H), 7,53(s, 1H), 7,70-7,87(m, 1H), 8,41(brs, 1H).

ESI-MS: $m/z = 507(M+H)^+$.

Ví dụ 66. Tổng hợp

(R)-1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit:

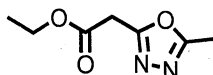


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc axit 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)axetic được sử dụng thay cho axit 2-metoxaxetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-1-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)axetyl)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 66) (0,0321 g, 0,0632 mmol, 50,4%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,47-1,65(m, 2H), 1,68-1,77(m, 3H), 2,49-2,52(m, 1H), 2,98-3,06(m, 1H), 3,55-3,58(m, 1H), 5,33(d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H), 5,42(d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 5,57(d, $J=15,0\text{Hz}$, 1H), 7,24(d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,32-7,37(m, 3H), 7,41-7,46(m, 1H), 7,42-7,88(brm, 2H), 7,73(s, 2H), 8,63(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 530(M+Na)^+$.

Ví dụ tham khảo 30. Tổng hợp etyl 2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetat:

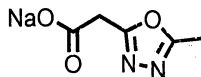


Bổ sung axetic anhydrit (0,393 mL, 4,16 mmol) vào dung dịch dicloetan (6,4 mL) chứa etyl 2-(1H-tetrazol-5-yl)axetat (0,500 g, 3,20 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và nhiệt độ được tăng lên 100°C , sau đó khuấy trong 11 giờ. Thêm dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước và nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, n-hexan/etyl axetat = 70/30 đến 40/60) để thu được etyl 2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetat (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 30) (0,0908 g, 0,534 mmol, 16,7%) dưới dạng sản phẩm chứa dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,29(t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 2,55(s, 3H), 3,92(s, 2H), 4,23(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H).

ESI-MS: $m/z = 171(M+H)^+$.

Ví dụ tham khảo 31. Tổng hợp natri 2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetat:



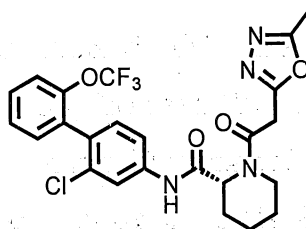
Bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước (1,06 mL, 1,06 mmol) và etanol (1,0 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (1,0 mL) chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 30 (0,0900 g, 0,529 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được natri 2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetat thô (sau đây được gọi là hợp chất của ví dụ tham khảo 31) (0,0835 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất của ví dụ tham khảo 31 được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 2,41(s, 3H), 3,38(s, 2H).

ESI-MS: $m/z = 143(M+H)^+$.

Ví dụ 67. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl)piperidin-2-carboxamit:



Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc hợp chất của ví dụ tham khảo 31 được sử dụng thay cho axit 2-metoxyaetic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(2-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 67) (0,0524 g, 0,0910 mmol, 90,8%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

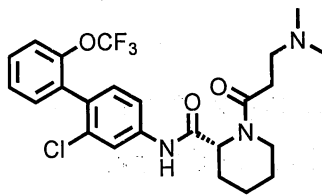
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,66(m, 3H), 1,74-1,77(m, 2H), 2,57(s, 3H), 2,62-2,65(m, 1H), 3,27-3,34(m, 1H), 3,61-3,64(m, 1H), 3,94(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 4,21(d, $J=17,4\text{Hz}$, 1H), 5,54-5,55(m, 1H), 7,25-7,27(m, 1H), 7,33-7,36(m, 3H), 7,40-7,44(m, 1H), 7,77(bris, 1H), 8,18(bris, 1H), 9,38(s, 1H).

ESI-MS: $m/z = 545(M+\text{Na})^+$.

(Ví dụ 68. Tổng hợp

(R)-N-(2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(dimethylamino)propanoyl)pi

peridin-2-carboxamit:

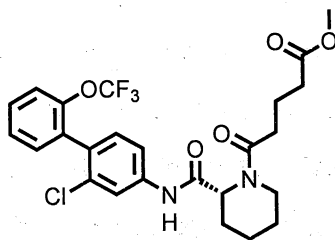


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 4, ngoại trừ việc hydroclorua của axit 3-(dimethylamino)propanoic được sử dụng thay cho axit 2-metoxysuccinic và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, (R)-N-(2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-(dimethylamino)propanoyl)piperidin-2-carboxamit (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 68) (0,0826 g, 0,166 mmol, 66,2%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,46-1,83(m, 5H), 2,26(s, 0,6H), 2,28(s, 5,4H), 2,40-2,44(m, 1H), 2,55-2,62(m, 1H), 2,65-2,81(m, 3H), 2,99-3,05(m, 0,1H), 3,13-3,20(m, 0,9H), 3,88-3,91(m, 0,9H), 4,69(d, $J=5,0\text{Hz}$, 0,1H), 4,73-4,76(m, 0,1H), 5,43(d, $J=5,0\text{Hz}$, 0,9H), 7,21(d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,86(m, 6H), 8,76(br, 0,9H), 9,33(br, 0,1H).

ESI-MS: $m/z = 498(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 69. Tổng hợp methyl (R)-5-(2-((2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-5-oxopentanoat:

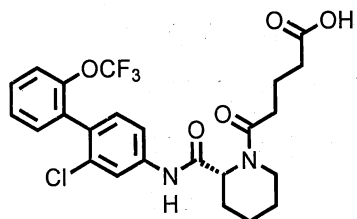


Theo cùng một quy trình như trong Ví dụ 3, ngoại trừ việc methyl 4-(chloroformyl)butyrate được sử dụng thay cho propionyl chloride và hợp chất của ví dụ tham khảo 8 được sử dụng thay cho hợp chất của ví dụ tham khảo 3, methyl (R)-5-(2-((2-chloro-2'-(trifluoromethoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-5-oxopentanoat (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 69) (0,130 g, 0,247 mmol, 98,4%) thu được dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,44-1,79(m, 4H), 1,84-1,95(m, 1H), 1,96-2,13(m, 2H), 2,35(d, $J=13,7\text{Hz}$, 1H), 2,40-2,62(m, 4H), 2,63-2,70(m, 0,1H), 3,14-3,21(m, 0,9H), 3,68(s, 2,7H), 3,69(s, 0,3H), 3,84-3,88(m, 0,9H), 4,66-4,69(m, 0,2H), 5,34(d, $J=5,0\text{Hz}$,

0,9H), 7,20(d, J=8,2Hz, 1H), 7,29-7,94(m, 6H), 8,68(s, 0,9H), 8,90(s, 0,1H).

Ví dụ 70. Tổng hợp axit (R)-5-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-5-oxopentanoic:



Bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M chứa nước (2,47 mL, 2,47 mmol) và tetrahydrofuran (2,5 mL) vào dung dịch metanol (2,5 mL) chứa hợp chất ví dụ 69 (0,130 g, 0,247 mmol) ở 0°C và nhiệt độ được tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 5 giờ. Thêm axit clohydric 1M vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và sau đó sản phẩm lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel, cloroform/metanol = 98/2 đến 90/10) để thu được axit (R)-5-(2-((2-clo-2'-(triflometoxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-5-oxopentanoic (sau đây được gọi là hợp chất ví dụ 70) (0,0592 g, 0,115 mmol, 46,7%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1,49-1,79(m, 4H), 1,84-1,94(m, 1H), 2,00-2,10(m, 2H), 2,32(d, J=13,6Hz, 1H), 2,44-2,63(m, 4H), 3,20(td, J=13,3, 2,6Hz, 1H), 3,81-3,87(m, 1H), 5,30(d, J=4,5Hz, 1H), 7,20(d, J=8,6Hz, 1H), 7,29-7,36(m, 3H), 7,40-7,45(m, 2H), 7,75-7,88(m, 1H), 8,62(s, 1H).

ESI-MS:m/z = 535(M+Na)⁺.

Ví dụ 71. Tác dụng ức chế đối với liên kết RORγ-chất đồng hoạt hóa:

Tác dụng ức chế của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó đối với liên kết giữa miền liên kết phối tử của RORγ (sau đây được gọi là RORγ-LBD) và chất đồng hoạt hóa được đánh giá sử dụng kit thử nghiệm Chất đồng hoạt hóa Thụ thể mô côi (ROR) gamma liên quan đến retinoit TR-FRET LanthaScreen™ của Invitrogen sử dụng phương pháp chuyển đổi năng lượng phát huỳnh quang phân giải thời gian (time-resolved fluorescence energy transfer - TR-FRET).

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được pha loãng bằng đệm

TR-FRET Coregulator Buffer D (Invitrogen) chứa 5 mmol/L DTT để có nồng độ DMSO cuối là 1% trước khi sử dụng. 4 nmol/L ROR γ -LBD dung hợp GST (Invitrogen) được pha loãng bằng đệm nêu trên và hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa màu đen 384 giếng (Corning Inc.). Giếng không được bổ sung hợp chất thử nghiệm và không được bổ sung ROR γ -LBD dung hợp GST (nền) và giếng không được bổ sung hợp chất thử nghiệm và có bổ sung ROR γ -LBD dung hợp GST (đối chứng) được chuẩn bị. Tiếp theo, 150 nmol/L TRAP220/DRIP-2 (Invitrogen) được đánh dấu huỳnh quang được pha loãng bằng đệm nêu trên và 32 nmol/L kháng thể kháng GST được đánh dấu tecbi (Invitrogen) được bổ sung vào mỗi giếng. Sau khi ủ đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong từ 16 đến 24 giờ, sự phát huỳnh quang ở 495 nm và 520 nm khi được kích thích ở 320 nm được đo cho mỗi giếng và tỷ lệ (giá trị phát huỳnh quang ở 520 nm/giá trị phát huỳnh quang ở 495 nm) được tính.

Số lần thay đổi khi bổ sung hợp chất thử nghiệm (tỷ lệ có bổ sung hợp chất thử nghiệm/tỷ lệ của nền), số lần thay đổi của đối chứng (tỷ lệ của đối chứng/tỷ lệ của nền), và lần thay đổi của nền (tỷ lệ của nền /tỷ lệ của nền) được tính, và sau đó tỷ lệ ức chế của liên kết giữa ROR γ -LBD và chất đồng hoạt hóa (sau đây được gọi là tỷ lệ ức chế liên kết ROR γ -chất đồng hoạt hóa) (%) được tính từ công thức 1 dưới đây:

(Công thức 1)

Tỷ lệ ức chế liên kết ROR γ -chất đồng hoạt hóa (%) = $(1 - ((\text{số lần thay đổi khi bổ sung hợp chất thử nghiệm}) - (\text{số lần thay đổi của nền})) / ((\text{số lần thay đổi của đối chứng}) - (\text{số lần thay đổi của nền}))) \times 100$

Tỷ lệ ức chế liên kết ROR γ -chất đồng hoạt hóa (%) ở 33 μ mol/L hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong các bảng 2-1 và 2-2.

Bảng 2-1

Hợp chất thử nghiệm	Tỷ lệ ức chế liên kết ROR γ -chất đồng hoạt hóa (%)
Hợp chất ví dụ 1	90,9
Hợp chất ví dụ 2	91,9
Hợp chất ví dụ 3	88,2
Hợp chất ví dụ 4	90,3
Hợp chất ví dụ 5	96,9
Hợp chất ví dụ 8	95,2

Hợp chất ví dụ 10	100,1
Hợp chất ví dụ 13	101,4
Hợp chất ví dụ 14	94,0
Hợp chất ví dụ 15	100,1
Hợp chất ví dụ 16	99,3
Hợp chất ví dụ 17	93,8
Hợp chất ví dụ 18	95,9
Hợp chất ví dụ 19	93,4
Hợp chất ví dụ 20	100,7
Hợp chất ví dụ 21	98,2
Hợp chất ví dụ 22	92,4
Hợp chất ví dụ 23	98,4
Hợp chất ví dụ 25	94,2
Hợp chất ví dụ 28	100,9
Hợp chất ví dụ 29	101,3
Hợp chất ví dụ 32	94,7
Hợp chất ví dụ 36	97,2
Hợp chất ví dụ 37	103,5
Hợp chất ví dụ 39	98,8
Hợp chất ví dụ 40	98,7
Hợp chất ví dụ 42	92,8
Hợp chất ví dụ 43	99,0
Hợp chất ví dụ 44	97,1
Hợp chất ví dụ 45	92,0
Hợp chất ví dụ 46	99,3

Hợp chất ví dụ 47	98,8
Hợp chất ví dụ 48	101,6
Hợp chất ví dụ 49	99,3
Hợp chất ví dụ 50	101,1
Hợp chất ví dụ 51	100,4
Hợp chất ví dụ 52	97,3
Hợp chất ví dụ 53	104,7
Hợp chất ví dụ 54	101,5
Hợp chất ví dụ 55	103,5
Hợp chất ví dụ 56	103,5
Hợp chất ví dụ 57	103,0
Hợp chất ví dụ 58	100,5

Bảng 2-2

Hợp chất thử nghiệm	Tỷ lệ ức chế liên kết ROR γ -chất đồng hoạt hóa (%)
Hợp chất ví dụ 59	95,5
Hợp chất ví dụ 60	93,6
Hợp chất ví dụ 61	101,9
Hợp chất ví dụ 64	97,3
Hợp chất ví dụ 65	91,7
Hợp chất ví dụ 66	103,2
Hợp chất ví dụ 67	99,1
Hợp chất ví dụ 69	95,9

Các kết quả này chỉ ra rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó ức chế đáng kể liên kết giữa ROR γ -LBD và chất đồng hoạt hóa.

Ví dụ 72. Tác dụng ức chế đối với sự sản xuất IL-17 ở tế bào lách của chuột nhắt:

Bằng cách sử dụng tế bào lách của chuột nhắt, tác dụng ức chế của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó đối với sự sản xuất IL-17 bằng việc kích thích IL-23 được đánh giá bằng phương pháp cải biến một phần được nêu trong The Journal of Biological Chemistry, 2003, Vol. 278, No. 3, p.1910-1914.

Huyền phù tế bào đơn được chuẩn bị từ lách của chuột nhắt C57BL/6J (chuột đực, 7 đến 23 tuần tuổi) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) và tế bào lách thu được sử dụng Histopaque-1083 (Sigma-Aldrich Japan). Môi trường nuôi cấy được sử dụng bằng cách bổ sung 10% FBS (Gibco), 50 U/mL penixilin·50 µg/mL streptomycin (Gibco), 50 µmol/L 2-mercaptoetanol (Gibco), và 100 U/mL IL-2 của người (Cell Science & Technology Institute, Inc.) vào môi trường RPMI1640 (Gibco). Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và sau đó được pha loãng bằng môi trường nuôi cấy để có nồng độ DMSO cuối là 0,1% trước khi sử dụng. Tế bào lách (3×10^5 tế bào/giếng) được chuẩn bị trong môi trường nuôi cấy được gieo vào các giếng của đĩa đáy phẳng 96 giếng (Corning Incorporated), hợp chất thử nghiệm và 10 ng/mL IL-23 của người (R & D systems, Inc.) được bổ sung vào đó, và tế bào được nuôi ở 37°C trong điều kiện 5% CO₂ trong 3 ngày. Giếng không được bổ sung IL-23 của người và không được bổ sung hợp chất thử nghiệm và giếng được bổ sung IL-23 của người và không được bổ sung hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị. Sau khi hoàn tất việc nuôi cấy, chất nổi bề mặt môi trường nuôi cấy được gom và lượng sản xuất IL-17 trong chất nổi bề mặt này được xác định bằng phương pháp ELISA (R & D systems, Inc.).

Tỷ lệ ức chế sản xuất IL-17 (%) được tính từ công thức 2 dưới đây.

(Công thức 2)

Tỷ lệ ức chế sản xuất IL-17 (%) = $(1 - ((\text{lượng sản xuất IL-17 khi bổ sung IL-23 và bổ sung hợp chất thử nghiệm}) - (\text{lượng sản xuất IL-17 khi không bổ sung IL-23 và không bổ sung hợp chất thử nghiệm})) / ((\text{lượng sản xuất IL-17 khi bổ sung IL-23 và không bổ sung hợp chất thử nghiệm}) - (\text{lượng sản xuất IL-17 khi không bổ sung IL-23 và không bổ sung hợp chất thử nghiệm}))) \times 100$

Tỷ lệ ức chế sản xuất IL-17 (%) ở 5 µmol/L hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng 3-1 và 3-2.

Bảng 3-1

Hợp chất thử nghiệm	Tỷ lệ ức chế sản xuất IL-17 (%)
Hợp chất ví dụ 1	94,0

Hợp chất ví dụ 2	96,2
Hợp chất ví dụ 3	98,6
Hợp chất ví dụ 4	99,7
Hợp chất ví dụ 5	99,5
Hợp chất ví dụ 6	91,6
Hợp chất ví dụ 7	99,0
Hợp chất ví dụ 8	99,2
Hợp chất ví dụ 9	94,6
Hợp chất ví dụ 10	98,6
Hợp chất ví dụ 11	94,1
Hợp chất ví dụ 12	96,1
Hợp chất ví dụ 13	98,2
Hợp chất ví dụ 14	90,5
Hợp chất ví dụ 15	99,4
Hợp chất ví dụ 16	98,0
Hợp chất ví dụ 17	91,8
Hợp chất ví dụ 18	90,8
Hợp chất ví dụ 19	99,8
Hợp chất ví dụ 20	99,7
Hợp chất ví dụ 21	99,8
Hợp chất ví dụ 22	98,1
Hợp chất ví dụ 23	99,4
Hợp chất ví dụ 24	95,7
Hợp chất ví dụ 25	99,4
Hợp chất ví dụ 26	96,4

Hợp chất ví dụ 27	97,4
Hợp chất ví dụ 28	98,6
Hợp chất ví dụ 29	100,1
Hợp chất ví dụ 30	99,8
Hợp chất ví dụ 31	99,1
Hợp chất ví dụ 32	98,8
Hợp chất ví dụ 33	98,3
Hợp chất ví dụ 34	100,3
Hợp chất ví dụ 35	94,9
Hợp chất ví dụ 36	96,9
Hợp chất ví dụ 37	99,1
Hợp chất ví dụ 38	99,0
Hợp chất ví dụ 39	99,2
Hợp chất ví dụ 40	98,2
Hợp chất ví dụ 41	99,1
Hợp chất ví dụ 42	99,8
Hợp chất ví dụ 43	92,4

Bảng 3-2

Hợp chất thử nghiệm	Tỷ lệ ức chế sản xuất IL-17 (%)
Hợp chất ví dụ 44	91,5
Hợp chất ví dụ 45	99,9
Hợp chất ví dụ 46	99,2
Hợp chất ví dụ 47	96,3
Hợp chất ví dụ 48	99,4

Hợp chất ví dụ 49	98,3
Hợp chất ví dụ 50	94,5
Hợp chất ví dụ 51	98,6
Hợp chất ví dụ 52	99,3
Hợp chất ví dụ 53	101,6
Hợp chất ví dụ 54	98,7
Hợp chất ví dụ 55	99,7
Hợp chất ví dụ 56	107,4
Hợp chất ví dụ 57	101,2
Hợp chất ví dụ 58	99,7
Hợp chất ví dụ 59	99,8
Hợp chất ví dụ 60	99,7
Hợp chất ví dụ 61	98,8
Hợp chất ví dụ 62	100,2
Hợp chất ví dụ 63	99,9
Hợp chất ví dụ 64	99,4
Hợp chất ví dụ 65	99,6
Hợp chất ví dụ 66	99,5
Hợp chất ví dụ 67	98,7
Hợp chất ví dụ 68	99,4
Hợp chất ví dụ 69	99,5
Hợp chất ví dụ 70	99,7

Các kết quả này cho thấy dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó ức chế sự sản xuất IL-17.

Ví dụ 73. Tác dụng ức chế triệu chứng ở mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của

chuột:

Bằng cách sử dụng sự tăng điểm triệu chứng thần kinh làm chỉ số trầm trọng triệu chứng, tác dụng của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó ở mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột được đánh giá. Mẫu viêm não tủy tự miễn thử nghiệm của chuột được chuẩn bị bằng phương pháp cải biến một phần bởi Hindinger et al. (Journal of Neuroscience Research, 2006, Vol. 84, p.1225-1234).

Tổng 0,1 mL (0,05 mL ở mỗi bên) dung dịch sử dụng MOG35-55 được chuẩn bị bằng cách trộn dung dịch PBS chứa peptit tổng hợp một phần của glycoprotein myelin tế bào thần kinh đệm ít gai (MOG35-55; CSBio, Inc.) được chuẩn bị đến nồng độ là 4 mg/mL bằng tá được hoàn chỉnh Freund ở lượng bằng nhau được tiêm vào trong da ở cả hai bên sườn của chuột C57BL/6J (chuột cái, 8 tuần tuổi) (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Ngoài ra, 200 μ L độc tố pertussis (Sigma-Aldrich Japan) được chuẩn bị đến nồng độ 1 μ g/mL được sử dụng trong màng bụng cho chuột vào ngày tiêm và 2 ngày sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55.

Sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55, hợp chất thử nghiệm được sử dụng cho chuột. Làm hợp chất thử nghiệm, hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được sử dụng. Hợp chất ví dụ 20 được tạo huyền phù trong 0,5% trọng lượng/thể tích dung dịch methylxenluloza và được đưa vào qua đường miệng một lần một ngày ở liều lượng là 3 mg/kg mỗi ngày từ 2 ngày sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55. Hợp chất ví dụ 29 và hợp chất ví dụ 57 được tạo huyền phù trong 0,5% trọng lượng/thể tích dung dịch methylxenluloza và được đưa vào qua đường miệng một lần một ngày ở liều lượng 1 mg/kg mỗi ngày từ 13 ngày sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55. Nhóm trong đó hợp chất ví dụ 20 được dùng cho chuột được xác định là nhóm sử dụng hợp chất của ví dụ 20, nhóm trong đó hợp chất ví dụ 29 được dùng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất của ví dụ 29, và nhóm trong đó hợp chất ví dụ 57 được dùng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất của ví dụ 57. Ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, chất dẫn thuốc của mỗi hợp chất thử nghiệm (0,5% trọng lượng/thể tích dung dịch methylxenluloza) được sử dụng tương tự.

Sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55, điểm triệu chứng thần kinh trong nhóm trong đó hợp chất thử nghiệm được sử dụng và nhóm sử dụng chất dẫn thuốc tương ứng được tính điểm (0: bình thường, 1: đuôi rũ hoặc yếu chi sau, 2: đuôi rũ và yếu chi sau, 3: liệt một phần chi sau, 4: liệt hoàn toàn chi sau, 5: trạng thái hấp hối). Làm phương pháp tính điểm, phương pháp được đề cập trong Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons. Inc, 2000, p.15.1.1-15.1.20) được sử dụng.

Kết quả được thể hiện trên các FIG. 1, 2 và 3. Trục tung là điểm triệu chứng thần kinh (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, $n = 8$ đến 9). “Chất dẫn thuốc” trên trục hoành là nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, “hợp chất Ví dụ 20” là nhóm sử dụng hợp chất ví dụ 20, “hợp chất Ví dụ 29” là nhóm sử dụng hợp chất ví dụ 29, và “hợp chất Ví dụ 57” là nhóm sử dụng hợp chất ví dụ 57. FIG. 1 thể hiện điểm triệu chứng thần kinh vào ngày 13 sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55, FIG. 2 thể hiện điểm triệu chứng thần kinh vào ngày 23 sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55, và FIG. 3 thể hiện điểm triệu chứng thần kinh vào ngày 30 sau khi tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55. Dấu hoa thị (*) chỉ ra ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm sử dụng chất dẫn thuốc (kiểm định Wilcoxon) (*: $P < 0,05$).

Việc tiêm dung dịch sử dụng MOG35-55 làm tăng điểm triệu chứng thần kinh trong chất dẫn thuốc nhóm sử dụng đến 1,0 đến 2,4. Việc tăng điểm triệu chứng thần kinh này được ức chế đáng kể về mặt thông kê bằng cách sử dụng hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, hoặc hợp chất ví dụ 57.

Các kết quả này chỉ ra rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế triệu chứng đáng kể đối với bệnh đa xơ cứng.

Ví dụ 74. Tác dụng ức chế triệu chứng ở mẫu bệnh vảy nến của chuột do imiquimod gây ra:

Bằng cách sử dụng sự tăng độ dày tai làm chỉ số trầm trọng triệu chứng, tác dụng của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó ở mẫu bệnh vảy nến của chuột do imiquimod gây ra được đánh giá. Mẫu bệnh vảy nến của chuột do imiquimod gây ra được chuẩn bị bằng phương pháp cải biến một phần bởi Schaper et al. (The Journal of Dermatological Science, 2013, Vol. 71, No. 1, p.29-36).

Chuột BALB/c (chuột đực, 7 tuần tuổi) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được sử dụng ở 8 tuần tuổi sau khi cho ăn sơ bộ. Để gây ra các triệu chứng giống bệnh vảy nến, 5 mg mỗi trong số BESELNA CREAM 5% được sử dụng một lần một ngày cho phần bên ngoài của da tai bên phải và bên trái của chuột trong 8 ngày từ ngày sử dụng imiquimod đầu tiên (sau đây được gọi là ngày kích ứng) đến 7 ngày sau khi kích ứng (liều imiquimod, 0,5 mg/cơ thể/ngày).

Hợp chất thử nghiệm ở liều lượng 10 mg/kg được dùng cho chuột một lần một ngày trong 5 ngày từ 3 ngày sau khi kích ứng đến 7 ngày sau khi kích ứng. Làm hợp chất thử nghiệm, hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được sử dụng. Hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được tạo huyền phù trong 0,5% trọng lượng/thể tích dung dịch methylxenluloza và được đưa vào qua đường

miệng. Nhóm trong đó hợp chất ví dụ 20 được dùng cho chuột được xác định làm nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, nhóm trong đó hợp chất ví dụ 29 được sử dụng được xác định làm nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và nhóm trong đó hợp chất ví dụ 57 được sử dụng được xác định làm nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Trong nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, chất dẫn thuốc của mỗi hợp chất thử nghiệm (0,5% trọng lượng/thể tích dung dịch metylxenluloza) được sử dụng tương tự.

Độ dày tai phải và trái trước khi sử dụng imiquimod (trước khi kích ứng) vào ngày kích ứng và độ dày tai phải và trái vào ngày 8 sau khi kích ứng được đo bằng vi kế số (Mitutoyo Corporation). Giá trị trung bình của độ dày tai phải và trái được xem là độ dày tai, và sự thay đổi độ dày tai (độ dày tai vào ngày 8 sau khi kích ứng – độ dày tai trước khi kích ứng) được sử dụng làm chỉ số đánh giá hiệu quả của dược chất.

Kết quả được thể hiện trên các FIG. 4, 5, và 6. Trục tung là thay đổi độ dày tai (mm) (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, $n = 6$). “Chất dẫn thuốc” trên trục hoành là nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, “hợp chất Ví dụ 20” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, “hợp chất Ví dụ 29” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và “hợp chất Ví dụ 57” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Dấu hoa thị (*) chỉ ra ý nghĩa thống kê khi so sánh với chất dẫn thuốc nhóm sử dụng (Kiểm định t Student) (*: $P < 0,05$).

Việc kích ứng bởi imiquimod làm tăng độ dày tai vào ngày 8 sau khi kích ứng trong nhóm sử dụng chất dẫn thuốc 0,23 mm đến 0,27 mm so với độ dày tai trước khi kích ứng. Sự tăng độ dày tai này được ức chế đáng kể về mặt thống kê bằng cách sử dụng hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, hoặc hợp chất ví dụ 57.

Các kết quả này chỉ ra rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó thể hiện tác dụng ức chế triệu chứng đáng kể ở bệnh vẩy nến.

Ví dụ 75. Tác dụng ức chế triệu chứng ở mẫu viêm da dị ứng của chuột do DNFB gây ra:

Bằng cách sử dụng sự tăng mức độ sưng tai làm chỉ số trầm trọng triệu chứng, tác dụng của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó ở mẫu viêm da dị ứng của chuột do DNFB gây ra được đánh giá. Mẫu viêm da dị ứng của chuột do DNFB gây ra được chuẩn bị bằng phương pháp cải biến một phần bởi Curzytek et al. (Pharmacological Reports, 2013, Vol. 65, p.1237-1246).

Chuột BALB/c (chuột cái, 6 tuần tuổi) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được sử dụng ở 7 tuần tuổi sau khi cho ăn sơ bộ. 25 μ L dung dịch DNFB 0,5% thể tích/thể tích được hòa tan trong axeton:dầu ôliu (4:1) được sử dụng lên lưng của chuột. Ngày tiếp theo, hoạt động tương tự được lặp lại để làm nhạy cho chuột. Bốn

ngày sau khi làm nhạy, 10 μ L mỗi trong số dung dịch DNFB 0,2% thể tích/thể tích được hòa tan trong axeton:dầu ôliu (4:1) được bôi lên cả hai bên dải tai phải của chuột đã được làm nhạy để kích ứng viêm.

Một giờ trước khi kích ứng, hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, hoặc hợp chất ví dụ 57 được dùng ở liều lượng 10 mg/kg cho các con chuột. Hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được tạo huyền phù trong dung dịch methylxenluloza 0,5% trọng lượng/thể tích và được đưa vào qua đường miệng. Nhóm trong đó hợp chất ví dụ 20 được dùng cho chuột được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, nhóm trong đó hợp chất ví dụ 29 được sử dụng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và nhóm trong đó hợp chất ví dụ 57 được sử dụng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, chất dẫn thuốc của mỗi hợp chất thử nghiệm (dung dịch methylxenluloza 0,5% trọng lượng/thể tích) được sử dụng tương tự.

Độ dày tai phải trước khi sử dụng dung dịch DNFB (trước khi kích ứng) vào ngày kích ứng và độ dày tai phải ở 24 giờ sau khi kích ứng được đo bằng vi kế số (Mitutoyo Corporation). Mức độ sưng của dải tai được tính bằng công thức 3 dưới đây và được sử dụng làm chỉ số đánh giá hiệu quả của dược chất.

(Công thức 3)

Mức độ sưng tai (%) = ((Độ dày tai phải ở giờ thứ 24 sau khi kích ứng) - (Độ dày tai phải trước khi kích ứng))/Độ dày tai phải trước khi kích ứng $\times$ 100

Kết quả được thể hiện trên các FIG. 7, 8, và 9. Trục tung là mức độ sưng tai (%) (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, n = 6 đến 8). “Chất dẫn thuốc” trên trục hoành là nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, “hợp chất Ví dụ 20” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, “hợp chất Ví dụ 29” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và “hợp chất Ví dụ 57” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Dấu hoa thị (*) chỉ ra ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm sử dụng chất dẫn thuốc (Kiểm định t Student) (*: P < 0,05).

Việc sử dụng dung dịch DNFB cho dải tai làm tăng mức độ sưng tai ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc 30,9% đến 41,7%. Sự tăng mức độ sưng tai được ức chế đáng kể về mặt thống kê bằng cách sử dụng hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, hoặc hợp chất ví dụ 57.

Các kết quả này chỉ ra rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối dược dụng của nó có tác dụng ức chế triệu chứng đáng kể đối với viêm da dị ứng, cụ thể là viêm da do tiếp xúc.

Ví dụ 76. Tác dụng ức chế triệu chứng ở mẫu viêm da cơ địa ở chuột do oxazolone gây

ra:

Bằng cách sử dụng sự tăng độ dày tai làm chỉ số trầm trọng triệu chứng, tác dụng của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó ở mẫu viêm da cơ địa của chuột do oxazolon gây ra được đánh giá. Mẫu viêm da cơ địa ở chuột do oxazolon gây ra thu được bằng phương pháp cải biến một phần bởi Nakajima et al. (Journal of Investigative Dermatology, 2014, Vol. 134, p.2122-2130).

Chuột BALB/c (chuột cái, 7 tuần tuổi) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) được sử dụng ở 8 hoặc 9 tuần tuổi sau khi cho ăn sơ bộ. 25 μ L dung dịch oxazolon 3% trọng lượng/thể tích được hòa tan trong etanol được sử dụng lên lưng của chuột để làm nhạy chuột. Cách ngày từ 5 ngày đến 13 ngày sau khi làm cho nhạy, 10 μ L mỗi trong số dung dịch oxazolon 0,6% trọng lượng/thể tích được hòa tan trong etanol được bôi lên cả hai bên da tai phải của chuột đã được làm nhạy để kích ứng viêm.

Hợp chất thử nghiệm ở liều lượng 10 mg/kg được dùng cho chuột một lần một ngày trong 15 ngày từ ngày làm nhạy đến 14 ngày sau khi làm nhạy. Làm hợp chất thử nghiệm, hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được sử dụng. Hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, và hợp chất ví dụ 57 được tạo huyền phù trong dung dịch methylxenluloza 0,5% trọng lượng/thể tích và được đưa vào qua đường miệng. Nhóm trong đó hợp chất ví dụ 20 được dùng cho chuột được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, nhóm trong đó hợp chất ví dụ 29 được sử dụng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và nhóm trong đó hợp chất ví dụ 57 được sử dụng được xác định là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, chất dẫn thuốc của mỗi hợp chất thử nghiệm (dung dịch methylxenluloza 0,5% trọng lượng/thể tích) được sử dụng tương tự.

Độ dày tai phải trước khi sử dụng dung dịch oxazolon (trước khi làm nhạy) vào ngày làm nhạy và độ dày tai phải vào ngày tiếp theo của lần kích ứng cuối cùng được đo bằng vi kế số (Mitutoyo Corporation). Sự thay đổi độ dày tai (độ dày tai phải vào ngày tiếp theo của lần kích ứng cuối cùng – độ dày tai phải trước khi làm nhạy) được sử dụng làm chỉ số đánh giá hiệu quả của dược chất.

Kết quả được thể hiện trên các FIG. 10, 11, và 12. Trục tung là thay đổi về độ dày tai (mm) (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, n = 7). “Chất dẫn thuốc” trên trục hoành là nhóm sử dụng chất dẫn thuốc, “hợp chất Ví dụ 20” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 20, “hợp chất Ví dụ 29” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 29, và “hợp chất Ví dụ 57” là nhóm sử dụng hợp chất Ví dụ 57. Dấu hoa thị (*) chỉ ra ý nghĩa thống kê khi so

sánh với chất dẫn thuốc nhóm sử dụng (kiểm định t Student) (*: $P < 0,05$).

Việc sử dụng dung dịch oxazon cho dải tai làm tăng độ dày tai vào ngày tiếp theo của lần kích ứng cuối cùng trong nhóm sử dụng chất dẫn thuốc 0,60 mm đến 0,70 mm so với độ dày tai trước khi làm nhạy. Sự tăng độ dày tai được ức chế đáng kể về mặt thống kê bằng cách sử dụng hợp chất ví dụ 20, hợp chất ví dụ 29, hoặc hợp chất ví dụ 57.

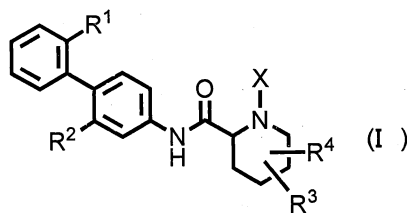
Kết quả này chỉ ra rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế triệu chứng đáng kể đối với bệnh viêm da dị ứng, cụ thể là viêm da cơ địa.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Vì dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính đối kháng $ROR\gamma$ vượt trội, nó có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh trong đó việc cải thiện tình trạng bệnh hoặc giảm triệu chứng có thể được mong đợi bằng cách ức chế chức năng của $ROR\gamma$. Cụ thể, dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất ngăn ngừa các bệnh tự miễn, như bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, hoặc bệnh dị ứng, bao gồm viêm da dị ứng hoặc bệnh tương tự, như viêm da do tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất amin dạng vòng được biểu diễn bởi công thức chung dưới đây (I):



trong đó:

R^1 là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen;

R^2 là nguyên tử halogen;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

X là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$ hoặc $-S(=O)_2-R^6$;

n là số nguyên từ 0 đến 5;

R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, hoặc nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^6 là nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon;

R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen; và

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc muối được dụng của nó.

2. Dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;

R^2 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm hydroxy;

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo;

R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)_2-R^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được

thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, hoặc nhóm heteroaryl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl;

R^6 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; và

R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, hoặc muối được dụng của nó.

3. Dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm metoxy, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo;

R^2 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nhóm hydroxy;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

n là số nguyên từ 0 đến 4;

R^5 là nguyên tử hydro, $-OR^7$, $-N(R^7)R^8$, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm heteroaryl vòng 5 cạnh, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl;

R^6 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl;

R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, bất kỳ 1 đến 3 nguyên tử hydro của nó tùy ý được thế bằng nguyên tử flo; và

R^8 là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm axyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkylsulfonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc muối được dụng của nó.

4. Dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm triflometoxy;

R^2 là nguyên tử clo;

R^3 là nguyên tử hydro;

R^4 là nguyên tử hydro;

X là $-C(=O)-(CH_2)_n-R^5$;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

R^5 là nhóm methyl, nhóm triflometyl, $-N(R^7)R^8$, hoặc nhóm imidazolyl, triazolyl, hoặc tetrazolyl, nguyên tử hydro bất kỳ của nó tùy ý được thế bằng nhóm methyl;

R^7 là nguyên tử hydro, nhóm methyl, hoặc nhóm ethyl; và

R⁸ là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm methylsulfonyl, hoặc nhóm etylsulfonyl,

hoặc muối được dụng của nó.

5. Thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
6. Chất đối kháng thụ thể mô côi γ liên quan đến retinoit, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
7. Chất trị liệu hoặc ngăn ngừa bệnh tự miễn, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
8. Chất trị liệu hoặc ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
9. Chất trị liệu hoặc ngăn ngừa bệnh dị ứng, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
10. Chất trị liệu hoặc ngăn ngừa bệnh viêm da dị ứng, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
11. Chất trị liệu hoặc ngăn ngừa bệnh viêm da do tiếp xúc hoặc viêm da cơ địa, chứa dẫn xuất amin dạng vòng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

FIG. 1

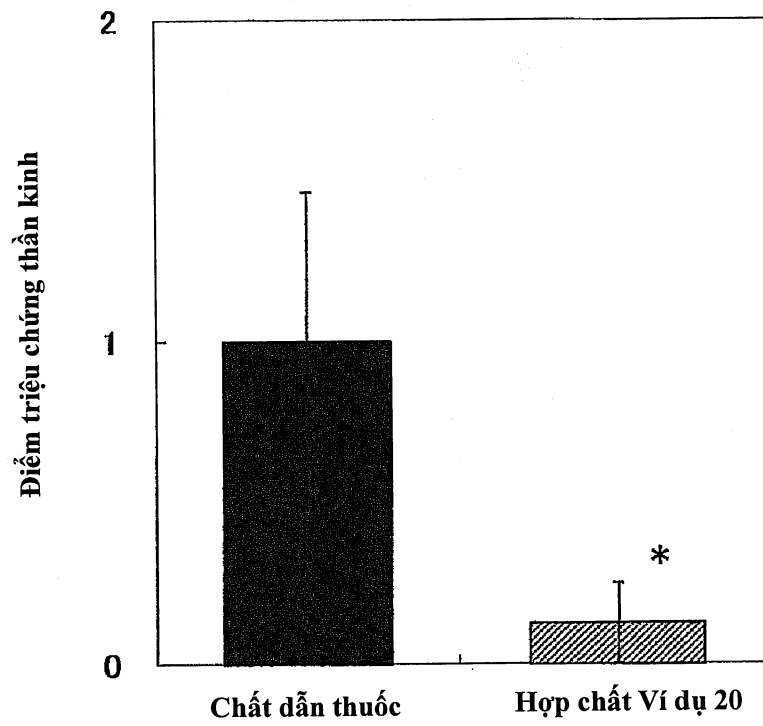


FIG. 2

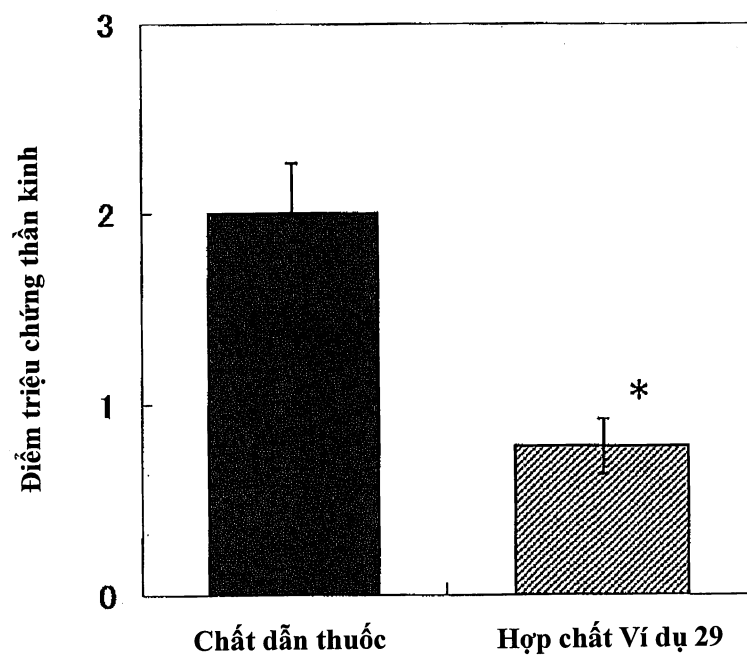


FIG. 3

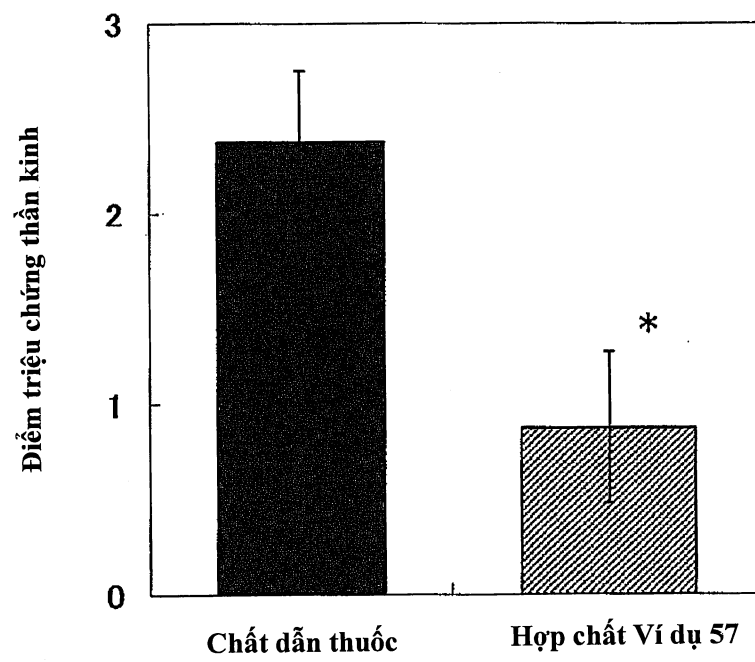


FIG. 4

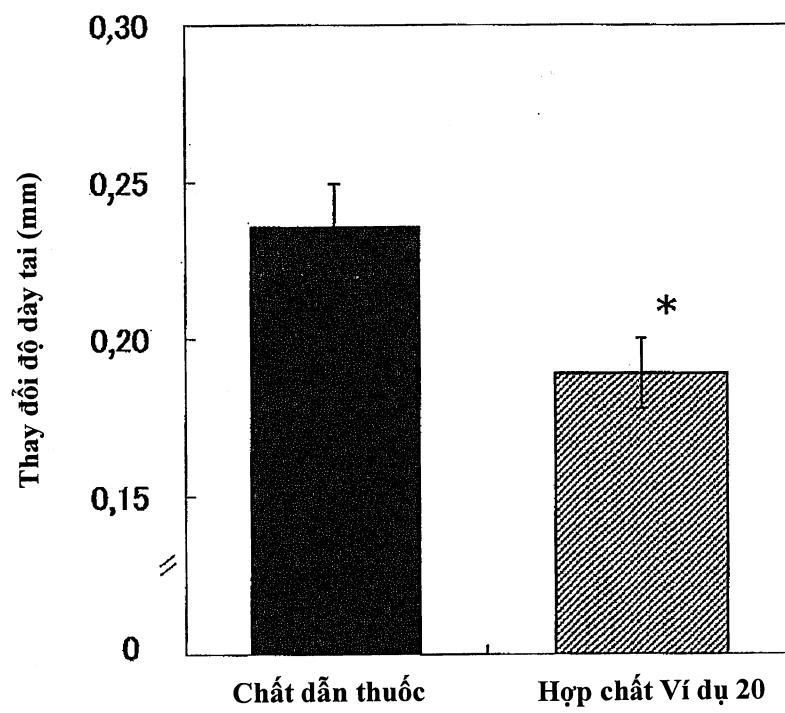


FIG. 5

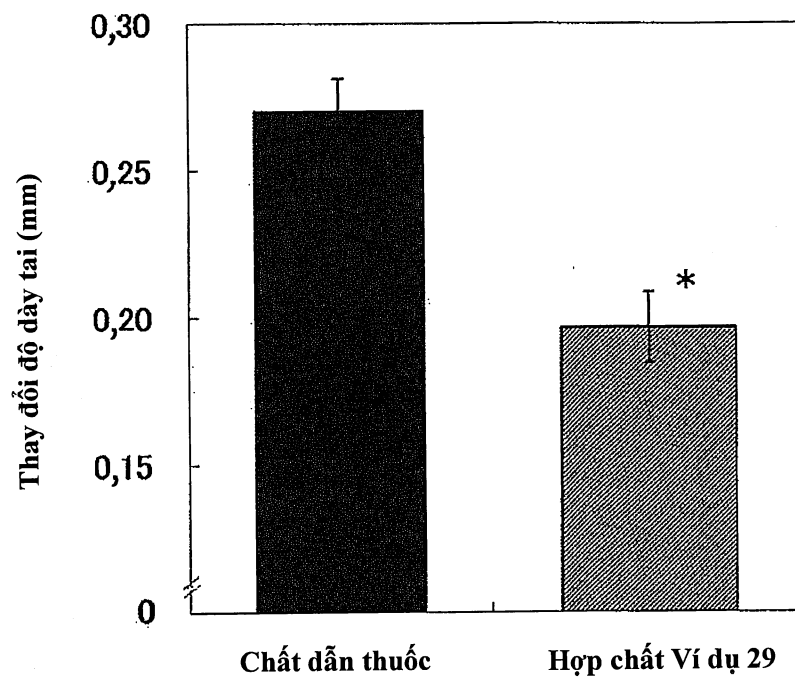


FIG. 6

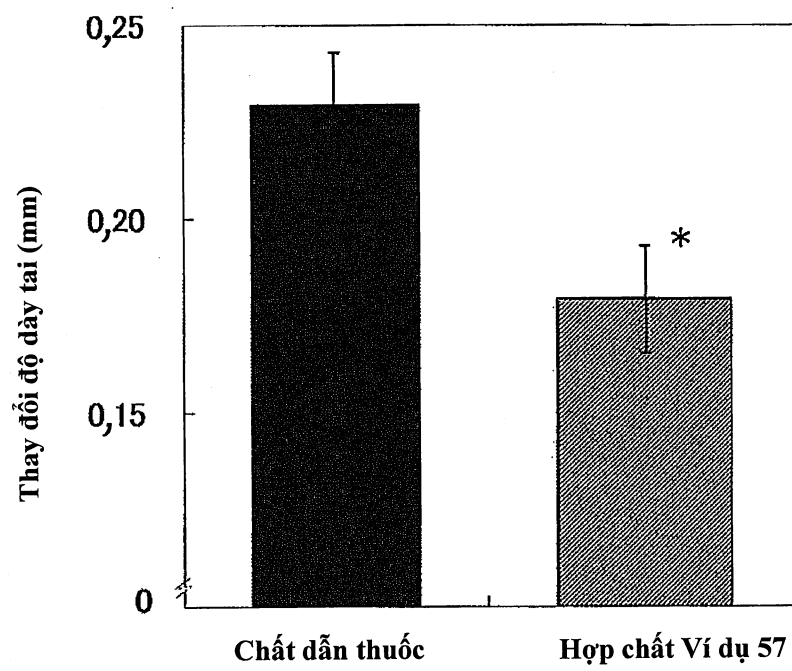


FIG. 7

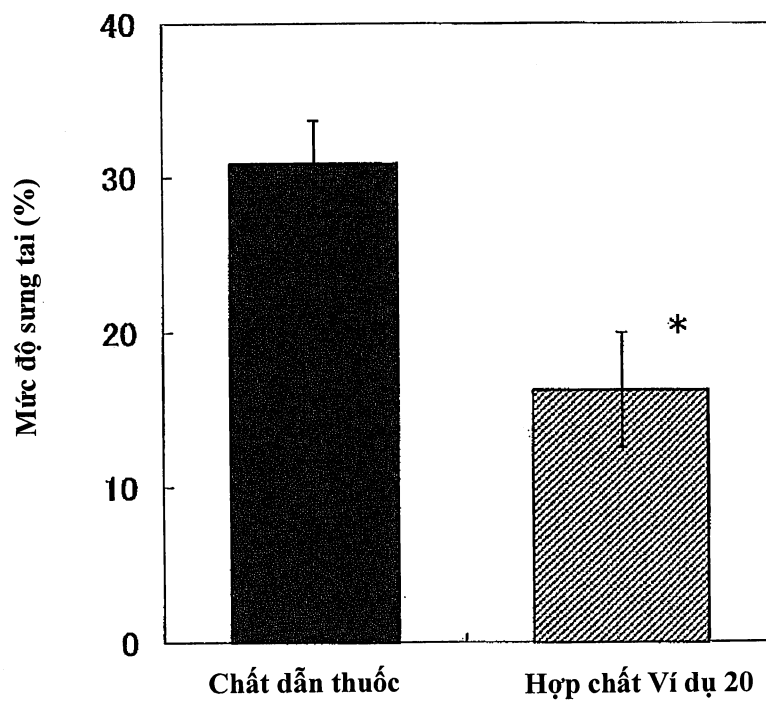


FIG. 8

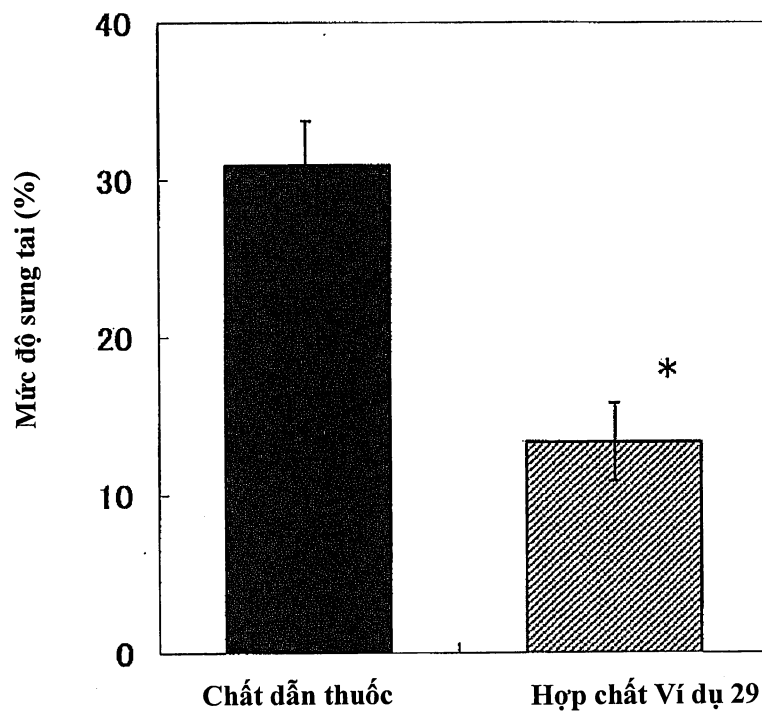


FIG. 9

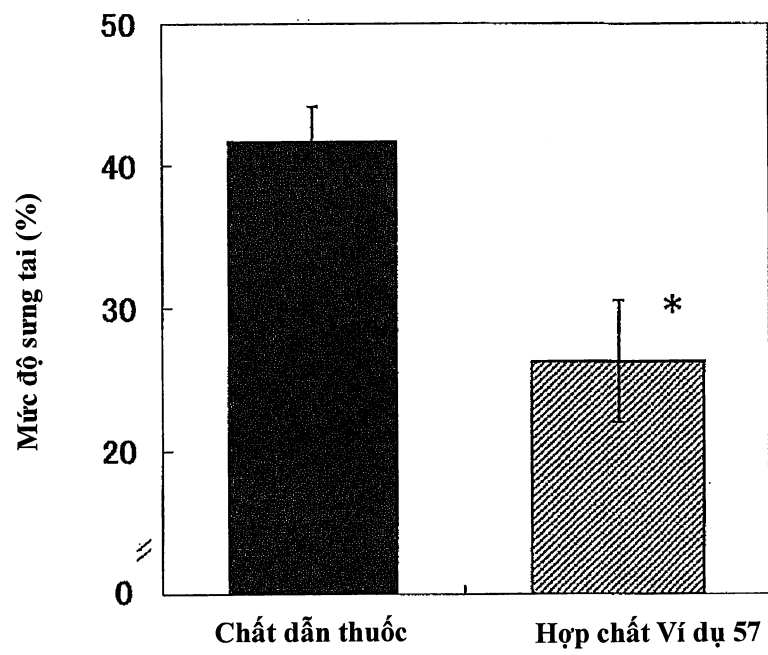


FIG. 10

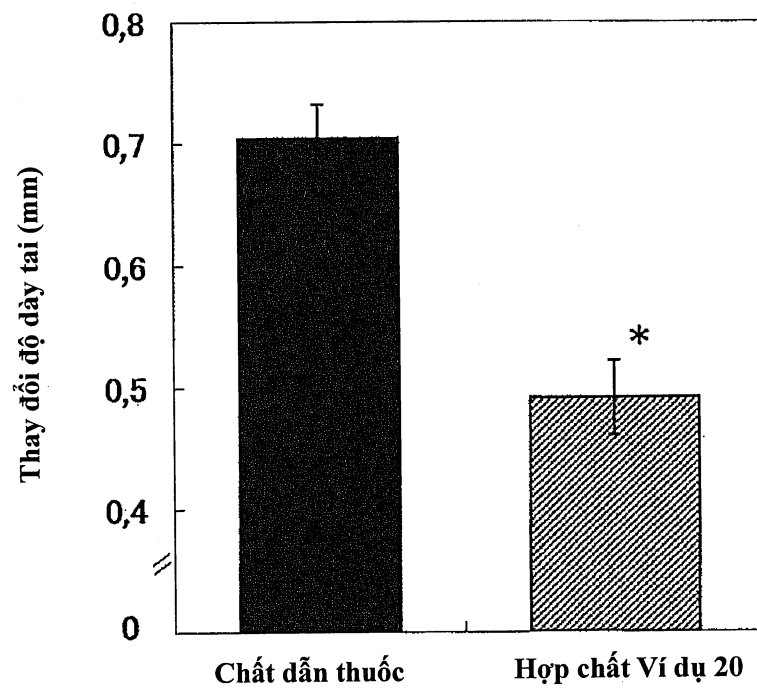


FIG. 11

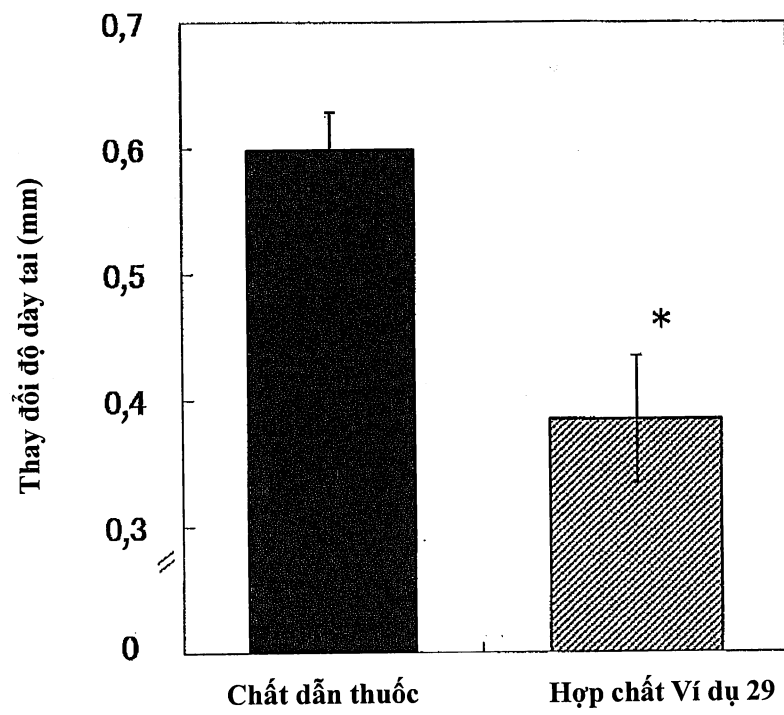


FIG. 12

