



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

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

(11)



1-0033490

(51)⁸ C07D 211/36; A61K 31/435; A61P 3/04 (13) B

(21) 1-2018-03607

(22) 01/02/2017

(86) PCT/JP2017/003610 01/02/2017

(87) WO 2017/135306 A1 10/08/2017

(30) 2016-019834 04/02/2016 JP

(45) 25/10/2022 415

(43) 25/10/2018 367A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

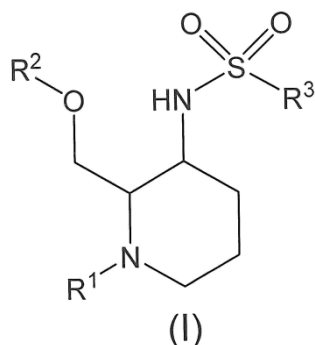
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) FUJIMOTO Tatsuhiko (JP); RIKIMARU Kentaro (JP); FUKUDA Koichiro (JP);
SUGIMOTO Hiromichi (JP); MATSUMOTO Takahiro (JP); TOKUNAGA Norihito
(JP); HIROZANE Mariko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PIPERIDIN ĐƯỢC THỂ VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidin được thể có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó mỗi ký hiệu là như được mô tả trong bản mô tả, hoặc muối của nó có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2, và là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidin được thế, cụ thể là hợp chất piperidin được thế có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Orexin là một neuropeptide được sản sinh đặc hiệu, cụ thể là trong các tế bào thần kinh nằm rải rác ở vùng dưới đồi bên và vùng xung quanh nó, và bao gồm hai phân nhóm, orexin A và orexin B. Cả orexin A và orexin B đều là các phối tử nội sinh của các thụ thể orexin, mà là các thụ thể bắt cặp với protein G chủ yếu có trong não, và hai typ của các phân nhóm, typ 1 và typ 2, là đã biết đối với các thụ thể orexin (tài liệu phi sáng chế 1).

Do các tế bào thần kinh sản sinh orexin (các tế bào thần kinh orexin) tập trung ở vùng lân cận của trung tâm tín hiệu đói, và việc tiêm orexin peptit vào não thất làm tăng lượng tiêu thụ thức ăn nên ban đầu orexin thu hút sự chú ý như là neuropeptit điều chỉnh hành vi ăn. Tuy nhiên, sau đó, có báo cáo rằng nguyên nhân gây ra chứng ngủ rũ ở chó là sự biến đổi gen của thụ thể orexin typ 2 (tài liệu phi patent 2), và vai trò của orexin trong việc kiểm soát giấc ngủ và sự tỉnh táo cũng được quan tâm.

Từ các nghiên cứu sử dụng chuột chuyển gen có các tế bào thần kinh orexin biến tính và chuột chuyển gen ghép thu được bằng cách lai giống chuột này với chuột chuyển gen biểu hiện quá mức orexin đã chứng tỏ rằng các triệu chứng tương tự như chứng ngủ rũ mà xuất hiện do sự thoái hóa các tế bào thần kinh orexin biến mất nhờ sự biểu hiện bền vững của orexin. Tương tự như vậy, nếu tiêm orexin peptit vào não thất của chuột chuyển gen có tế bào thần kinh orexin biến tính thì cũng có thể quan sát thấy sự cải thiện của các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ (tài liệu phi patent 3). Các nghiên cứu ở chuột đã tách thụ thể orexin typ 2 đề xuất rằng thụ thể orexin typ 2 là quan trọng để duy trì sự thức tỉnh (tài liệu phi patent 4, tài liệu phi patent 5). Các kết quả nghiên cứu như vậy đề xuất rằng các chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 trở thành thuốc điều trị chứng ngủ rũ hoặc thuốc điều trị các rối loạn giấc ngủ khác mà biểu hiện sự buồn ngủ quá mức (tài liệu phi patent 6).

Ngoài ra, được đề xuất rằng chất chủ vận peptit mà hoạt động chọn lọc trên thụ thể orexin typ 2 làm cải thiện chứng béo phì do nạp chế độ ăn nhiều chất béo ở chuột (tài liệu phi patent 7).

Ngoài ra, được đề xuất rằng việc tiêm orexin peptit vào não thất làm rút ngắn thời

gian gây mê toàn thân ở chuột (tài liệu phi patent 8).

Ngoài ra, được đề xuất rằng các bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ có mức độ nồng độ orexin A trong huyết tương thấp (tài liệu phi patent 9).

Ngoài ra, được đề xuất rằng việc tiêm orexin peptit vào não thất làm cải thiện sự lưu giữ trí nhớ ở chuột mẫu bị tăng tốc độ lão hóa (SAMP8) cùng với rối loạn chức năng nhận thức (tài liệu phi patent 10).

Ngoài ra, được đề xuất rằng chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 sẽ là thuốc điều trị suy tim (tài liệu patent 1, tài liệu phi patent 11).

Ngoài ra, được đề xuất rằng chứng ngủ ngày ở bệnh nhân bệnh Parkinson là do giảm sút thần kinh orexin (tài liệu phi patent 12).

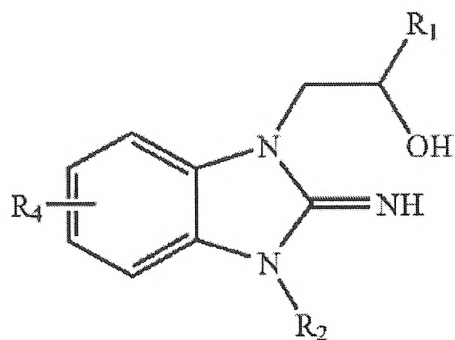
Ngoài ra, được đề xuất rằng orexin điều chỉnh sự tạo thành xương và sự mất xương, và chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 sẽ là thuốc điều trị các bệnh liên quan đến mất xương như loãng xương, viêm khớp dạng thấp và tương tự (tài liệu patent 2).

Ngoài ra, được đề xuất rằng chất chủ vận thụ thể orexin là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị nhiễm trùng, nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn, vì tỷ lệ tử vong được cải thiện đáng kể bằng cách chỉ sử dụng liên tục orexin từ bên ngoài ở mẫu chuột sốc nhiễm khuẩn (tài liệu patent 3).

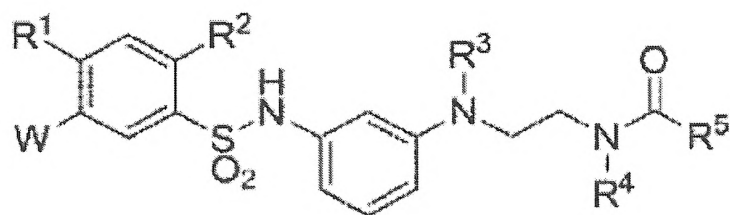
Do đó, hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2 được cho là hữu ích làm thuốc điều trị mới cho chứng ngủ rũ, ngủ nhiều nguyên phát, ngủ nhiều, hội chứng ngưng thở khi ngủ, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, hội chứng ngủ rũ kèm theo các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều kèm theo chứng ngủ nhiều ban ngày (ví dụ bệnh Parkinson, hội chứng Guillain-Barre và hội chứng Kleine Levin), Alzheimer, béo phì, hội chứng kháng insulin, suy tim, các bệnh liên quan đến mất xương, nhiễm trùng và tương tự, ngoài ra, làm thuốc đối kháng gây mê, thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các tác dụng phụ và các biến chứng do gây mê.

Một số hợp chất trong số các hợp chất này đã được báo cáo (tài liệu patent 4, tài liệu patent 5, tài liệu patent 6, tài liệu phi patent 13).

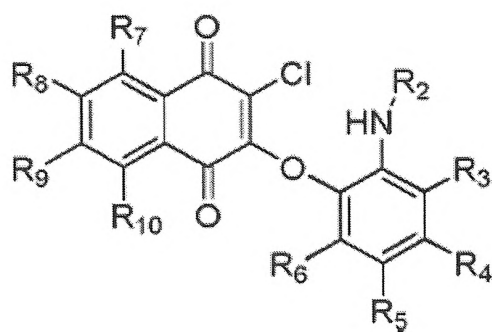
Ví dụ, các hợp chất như vậy bao gồm hợp chất có công thức:



Ngoài ra, ví dụ, các hợp chất như vậy bao gồm hợp chất có công thức:



Ngoài ra, ví dụ, các hợp chất như vậy bao gồm hợp chất có công thức:



(I)

Tuy nhiên, những hợp chất này được đánh giá là không thỏa đáng về hoạt tính, dược động học và tính an toàn, và vẫn cần thiết phải phát triển hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2.

Danh mục trích dẫn

Tài liệu patent

tài liệu patent 1: WO 2015/073707 A1

tài liệu patent 2: WO 2015/048091 A1

tài liệu patent 3: WO 2015/147240 A1

tài liệu patent 4: US 8,258,163 B2

tài liệu patent 5: WO 2015/088000 A1

tài liệu patent 6: WO 2014/198880 A1

Tài liệu phi patent

tài liệu phi patent 1: Cell, Vol,92, 573-585, 1998

tài liệu phi patent 2: Cell, Vol,98, 365-376, 1999

tài liệu phi patent 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol,101, 4649-4654, 2004

tài liệu phi patent 4: Cell, Vol,98, 437-451, 1999

tài liệu phi patent 5: Neuron, Vol,38, 715-730, 2003

tài liệu phi patent 6: CNS Drugs, Vol,27, 83-90, 2013

tài liệu phi patent 7: Cell Metabolism, Vol,9, 64-76, 2009

tài liệu phi patent 8: Neuroscience, Vol,121, 855-863, 2003

tài liệu phi patent 9: Respiration, Vol,71, 575-579, 2004

tài liệu phi patent 10: Peptits, Vol,23, 1683-1688, 2002

tài liệu phi patent 11: Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, pages 2522-2533

tài liệu phi patent 12: Brain, Vol. 130, 2007, pages 1586-1595

tài liệu phi patent 13: Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 58, pages 7931-7937

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

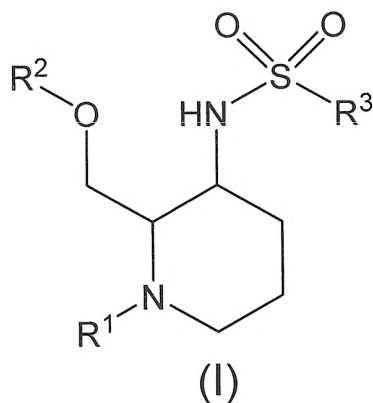
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất piperidin được thể có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó (trong bản mô tả này đôi khi được gọi là hợp chất (I)) có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2. Họ đã hoàn thành sáng chế với kết quả của các nghiên cứu sâu rộng.

Theo đó, sáng chế đề cập đến:

1. hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là nhóm axyl, hoặc nguyên tử hydro;

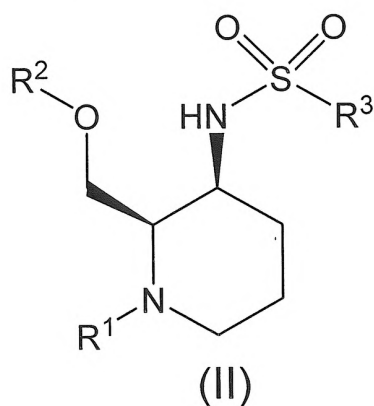
R^2 là nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkyl,

hoặc muối của nó;

2. hợp chất theo mục 1, trong đó R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế hoặc nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc muối của nó;

3. hợp chất theo mục 1 hoặc 2, mà có công thức:



trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc muối của nó;

4. hợp chất theo mục 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là nhóm axyl, hoặc muối của nó;

5. hợp chất theo mục 1, 2, 3 hoặc 4, trong đó R^2 là nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng một nhóm phenyl tùy ý được thế, hoặc muối của nó;

6. hợp chất theo mục 1, 2, 3, 4 hoặc 5, trong đó R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, hoặc muối của nó;

7. hợp chất theo mục 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý được thế,
- (3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế,
- (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế,
- (6) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl tùy ý được thế,
- (8) nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế,
- (9) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế,
- (10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế,
- (11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl tùy ý được thế,
- (12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl tùy ý được thế,
- (13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế,
- (14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl tùy ý được thế,
- (15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl tùy ý được thế,
- (16) nhóm heteroxycyl-sulfonyl tùy ý được thế,
- (17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl tùy ý được thế hoặc
- (18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl tùy ý được thế;

R² là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (1) đoteri,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm hydroxy,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế,
- (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,
- (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế,

- (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy,
- (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy,
- (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế và
- (11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl, hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino, hoặc muối của nó;

8. hợp chất theo mục 1, 2 hoặc 3, trong đó R¹ là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen, (ii) nhóm xyano, (iii) nhóm hydroxy, (iv) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,
 - (v) nhóm C₁₋₆ alkoxy, (vi) nhóm C₆₋₁₄ aryl, (vii) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy, (viii) nhóm pyrazolyl,
 - nhóm thiazolyl, nhóm pyrimidinyl hoặc nhóm pyridazinyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng nhóm oxo, (ix) nhóm pyrazolyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl, (x) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, (xi) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, (xii) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonoxyloxy, (xiii) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, (xiv) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino, (xv) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylamino và (xvi) nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-cacbonyl)amino,
- (3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,
- (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (6) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl,
- (8) nhóm furylcacbonyl, nhóm thienylcacbonyl, nhóm pyrazolylcacbonyl, nhóm isoxazolylcacbonyl hoặc nhóm pyridylcacbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (9) nhóm azetidinylcacbonyl, nhóm oxetanilylcacbonyl, nhóm pyrrolidinilylcacbonyl, nhóm

tetrahydrofuranylcacbonyl, nhóm tetrahydropyranylcacbonyl nhóm hoặc nhóm morpholinylcacbonyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl và nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C₁₋₆ alkoxy,

(11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl,

(12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl,

(13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl,

(15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(16) nhóm thienylsulfonyl, nhóm pyrazolylsulfonyl, nhóm imidazolylsulfonyl, nhóm pyridylsulfonyl hoặc nhóm dihydrochromenylsulfonyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,

(17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl hoặc

(18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl;

R² là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm dioxanyl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(1) đoteri,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm hydroxy,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,

(5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,

(8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy,

(9) nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyloxy,

(10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm C_{1-6} alkoxy, và

(11) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc muối của nó;

9. hợp chất theo mục 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(3) nhóm xyclopropancabonyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl hoặc

(5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

R^2 là:

(A) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl và

(2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc

(B) nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm pyrimidinyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm di- C_{1-6} alkylamino, hoặc muối của nó;

10. hợp chất theo mục 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl hoặc

(3) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

R^2 là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(1) nhóm C_{1-6} alkyl và

(2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc muối của nó;

11. methyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat hoặc muối của nó;
12. N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit hoặc muối của nó;
13. (2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit hoặc muối của nó;
14. dược phẩm bao gồm hợp chất theo mục 1 - 13 hoặc muối của nó;
15. dược phẩm theo mục 14, mà là chất chủ vận thụ thể orexin typ 2;
16. dược phẩm theo mục 14, mà là tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ;
17. hợp chất theo mục 1 - 13 hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2, và là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 5A(2).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa về mỗi phần tử thể được sử dụng trong bản mô tả này được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ phi có quy định khác, mỗi phần tử thể có ý nghĩa như sau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm flo, clo, brom và iốt.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl” bao gồm methyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-etylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, etyl, 2-brometyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkenyl” bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl và 5-hexenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkynyl” bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và 4-metyl-2-pentylnyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxycyclopropyl, 2,3-difloxycyclopropyl, xyclobutyl, difloxycyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl” bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl” bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl và 9-anthryl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl” bao gồm benzyl, phenetylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etoxy, 2,2,2-trifloetoxyl, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy” bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio” bao gồm methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methylthio, diflomethylthio, triflomethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentylthio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl” bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl, pentanoyl, 3-metylbutanoyl, 2-metylbutanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, hexanoyl và heptanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm axetyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, tricloaxetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl và hexanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl” bao gồm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, butoxycacbonyl, isobutoxycacbonyl, sec-butoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, pentyloxycacbonyl và hexyloxycacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl” bao gồm benzoyl, 1-naphthoyl và 2-naphthoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl” bao gồm phenylaxetyl và phenylpropionyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh” bao gồm nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl và furoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh” bao gồm morpholinylcacbonyl, piperidinylcacbonyl và pyrrolidinylcacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl” bao gồm methylcacbamoyl, ethylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl, diethylcacbamoyl và N-ethyl-N-methylcacbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-cacbamoyl” bao gồm benzylcacbamoyl và phenethylcacbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl” bao gồm

metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5, nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metylsulfonyl, diflometylulfonyl, triflometylulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, 4,4,4-triflobutylsulfonyl, pentylsulfonyl và hexylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl” bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “phần tử thế” bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, nhóm axyl, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm cacbamoyl tùy ý được thế, nhóm thiocacbamoyl tùy ý được thế, nhóm sulfamoyl tùy ý được thế, nhóm hydroxy tùy ý được thế, nhóm sulfanyl (SH) tùy ý được thế và nhóm silyl tùy ý được thế.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon” (kể cả “nhóm hydrocacbon” của “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế”) bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₂₋₆ alkynyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A dưới đây.

nhóm phần tử thế A:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm nitro,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm oxo,
- (5) nhóm hydroxy,
- (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtoxy),
- (8) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy),
- (9) nhóm heteroxycyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy),
- (10) nhóm heteroxycyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinyloxy),

piperidinyloxy),

(11) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyloxy (chẳng hạn, axetoxy, propanoyloxy),

(12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy, 1-naphthoyloxy, 2-naphthoyloxy),

(13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyloxy (chẳng hạn, metoxycacbonyloxy, etoxycacbonyloxy, propoxycacbonyloxy, butoxycacbonyloxy),

(14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, methylcacbamoyloxy, ethylcacbamoyloxy, dimethylcacbamoyloxy, diethylcacbamoyloxy),

(15) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, phenylcacbamoyloxy, naphthylcacbamoyloxy),

(16) nhóm heteroxycylcacbonyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy),

(17) nhóm heteroxycylcacbonyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcacbonyloxy, piperidinylcacbonyloxy),

(18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, triflormethylsulfonyloxy),

(19) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy nhóm tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),

(20) nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa,

(21) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh,

(22) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,

(23) nhóm formyl,

(24) nhóm cacboxy,

(25) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được halogen hóa,

(26) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl,

(27) nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh,

(28) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,

(29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl,

(30) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxy-cacbonyl, 1-naphthyloxy-cacbonyl, 2-naphthyloxy-cacbonyl),

(31) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxy-cacbonyl,

phenetyloxycacbonyl),

(32) nhóm cacbamoyl,

(33) nhóm thiocacbamoyl,

(34) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl,

(35) nhóm C_{6-14} aryl-cacbamoyl (chẳng hạn, phenylcacbamoyl),

(36) nhóm heteroxyclylcacbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcacbamoyl, thienylcacbamoyl),

(37) nhóm heteroxyclylcacbamoyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, morpholinylcacbamoyl, piperidinylcacbamoyl),

(38) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa,

(39) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl,

(40) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),

(41) nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý được halogen hóa,

(42) nhóm C_{6-14} arylsulfinyl (chẳng hạn, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),

(43) nhóm heteroxyclylsulfinyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),

(44) nhóm amino,

(45) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (chẳng hạn, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-methylamino),

(46) nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (chẳng hạn, phenylamino),

(47) nhóm heteroxyclylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino),

(48) nhóm C_{7-16} aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino),

(49) nhóm formylamino,

(50) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propanoylamino, butanoylamino),

(51) nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-methylamino),

(52) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonylamino (chẳng hạn, phenylcacbonylamino,

naphtylcacbonylamino),

(53) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonylamino (chẳng hạn, metoxycacbonylamino, etoxycacbonylamino, propoxycacbonylamino, butoxycacbonylamino, tert-butoxycacbonylamino),

(54) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-cacbonylamino (chẳng hạn, benzyloxycacbonylamino),

(55) nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino),

(56) nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino),

(57) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,

(58) nhóm C_{2-6} alkenyl,

(59) nhóm C_{2-6} alkynyl,

(60) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,

(61) nhóm C_{3-10} xycloalkenyl và

(62) nhóm C_{6-14} aryl.

Số phần tử thế trong “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” nêu trên là, ví dụ, từ 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3. Nếu số phần tử thế là 2 hoặc nhiều hơn, thì các phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng” (kể cả “nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng tùy ý được thế”) bao gồm (i) nhóm dị vòng thơm, (ii) nhóm dị vòng không thơm và (iii) nhóm dị vòng có liên kết cầu có 7 đến 10 cạnh, mỗi trong số đó chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” (kể cả “nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là có từ 5 đến 10 cạnh) chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm các nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl và tương tự; và các nhóm dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba

vòng) ngưng tụ có 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, fuopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolyl, carbazolyl, β -cacbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” (kể cả “nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là có 4 đến 10 cạnh) chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh như aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisooxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, azepinyl, oxepanyl, azocanyl, diazocanyl và tương tự; và

các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) ngưng tụ có 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisothiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinoliziny, indoliny, isoindoliny, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepinyl, tetrahydroquinoxalinyl, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazolinyl, tetrahydrocinnoliny, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -cacbolinyl, tetrahydroacrydinyl, tetrahydrophenazinyl, tetrahydrothioxanthenyl, octahydroisoquinolyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng liên kết cầu có từ 7 đến 10 cạnh” bao gồm quinuclidinyl và 7-azabixyclo[2.2.1]heptanyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng chứa nito” bao gồm “nhóm dị vòng” chứa ít nhất một nguyên tử nito làm nguyên tử cấu tạo vòng.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng tùy ý được thể” bao gồm nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A nêu trên.

Số phần tử thể trong “nhóm dị vòng tùy ý được thể” là, ví dụ, từ 1 đến 3. Nếu số phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thể tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm cacboxy, nhóm cacbamoyl, nhóm thiocacbamoyl, nhóm sulfino, nhóm sulfo, nhóm sulfamoyl và nhóm phosphono, mỗi trong số chúng tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl nhóm, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh và nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino và nhóm cacbamoyl”.

Các ví dụ về “nhóm axyl” còn bao gồm nhóm hydrocacbon-sulfonyl, nhóm heteroxycylsulfonyl, nhóm hydrocacbon-sulfinyl và nhóm heteroxycylsulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocacbon-sulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocacbon, nhóm heteroxycylsulfonyl có nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocacbon-sulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocacbon và nhóm heteroxycylsulfinyl có nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm dị vòng.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm cacboxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl-cacbonyl (chẳng hạn, crotonoyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (chẳng hạn, xyclobutancacbonyl, xyclopentancacbonyl, xyclohexancacbonyl, xycloheptancacbonyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl-cacbonyl (chẳng hạn, nhóm 2-xyclohexencacbonyl), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl, naphtyloxycacbonyl), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl, phenetyloxycacbonyl), nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-cacbamoyl (chẳng hạn, diallylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-

cacbamoyl (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, nhóm heteroxycylcacbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcacbamoyl), nhóm thiocacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, methylthiocacbamoyl, N-etyl-N-methylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocacbamoyl, xyclohexylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocacbamoyl, phenetylthiocacbamoyl), nhóm heteroxycylthiocacbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocacbamoyl), nhóm sulfino, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl (chẳng hạn, methylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, nhóm phosphono nhóm và nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylphosphono (chẳng hạn, dimethylphosphono, diethylphosphono, diisopropylphosphono, dibutylphosphono).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm amino tùy ý được thể” bao gồm nhóm amino tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino tùy ý được thể bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)amino (chẳng hạn, metylamino, triflometylamino, dimethylamino, etylamino, diethylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenylamino (chẳng hạn, diallylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkylamino (chẳng hạn, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (chẳng hạn, phenylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino (chẳng hạn, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C_{1-6} alkyl)-cacbonylamino (chẳng hạn, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonylamino (chẳng hạn, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbonylamino (chẳng hạn, benzylcacbonylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcacbonylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di- heteroxycylcacbonylamino không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcacbonylamino), nhóm mono-

hoặc di- C_{1-6} alkoxy-cacbonylamino (chẳng hạn, tert-butoxycacbonylamino), nhóm heteroxyclylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylamino), nhóm cacbamoylamino, nhóm (mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl)amino (chẳng hạn, methylcacbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl)amino (chẳng hạn, benzylcacbamoylamino), nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (chẳng hạn, methylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino (chẳng hạn, phenylsulfonylamino), nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-metylamin) và nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{6-14} aryl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-benzoyl-N-metylamin).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm cacbamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm cacbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm cacbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-cacbamoyl (chẳng hạn, diallylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl, xyclohexylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbamoyl (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-cacbamoyl (chẳng hạn, axetylcacbamoyl, propionylcacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-cacbamoyl (chẳng hạn, benzoylcacbamoyl) và nhóm heteroxyclylcacbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylcacbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm thiocacbamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm thiocacbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm thiocacbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm thiocacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, methylthiocacbamoyl, ethylthiocacbamoyl, dimethylthiocacbamoyl, diethylthiocacbamoyl, N-ethyl-N-methylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, diallylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylthiocacbamoyl, xyclohexylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, phenylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, benzylthiocacbamoyl, phenethylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, axetylthiocacbamoyl, propionylthiocacbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-thiocacbamoyl (chẳng hạn, benzoylthiocacbamoyl) và nhóm heteroxyclylthiocacbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthiocacbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-cacbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-ethyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (chẳng hạn, diallylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-sulfamoyl (chẳng hạn, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzylsulfamoyl, phenethylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, axetyl-sulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-sulfamoyl (chẳng hạn, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxyclylsulfamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylsulfamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy tùy ý được thể” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm

có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-cacbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy tùy ý được thể bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy (chẳng hạn, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy (chẳng hạn, xyclohexyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonxyloxy (chẳng hạn, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonxyloxy (chẳng hạn, benzoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonxyloxy (chẳng hạn, benzylcacbonxyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonxyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonxyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcacbonxyloxy), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonxyloxy (chẳng hạn, tert-butoxycacbonxyloxy), nhóm heteroxyclyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy), nhóm cacbamoyloxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, methylcacbamoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, benzylcacbamoyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy tùy ý được thể” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-cacbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy tùy ý được thể bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy (chẳng hạn, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy (chẳng hạn, xyclohexyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (chẳng hạn, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonxyloxy (chẳng hạn, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonxyloxy

(chẳng hạn, benzoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonoxy (chẳng hạn, benzylcacbonoxy), nhóm heterocyclylcacbonoxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, nicotinoyloxy), nhóm heterocyclylcacbonoxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, piperidinylcacbonoxy), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonoxy (chẳng hạn, tert-butoxycacbonoxy), nhóm heterocycloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridyloxy), nhóm cacbamoyloxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, methylcacbamoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbamoyloxy (chẳng hạn, benzylcacbamoyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy (chẳng hạn, methylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy (chẳng hạn, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfanyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfanyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl và nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A” và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfanyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₂₋₆ alkenylthio (chẳng hạn, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylthio (chẳng hạn, xyclohexylthio), nhóm C₆₋₁₄ arylthio (chẳng hạn, phenylthio, naphtylthio), nhóm C₇₋₁₆ aralkylthio (chẳng hạn, benzylthio, phenetylthio), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylthio (chẳng hạn, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonylthio (chẳng hạn, benzoylthio), nhóm heterocyclylthio thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyridylthio) và nhóm thio được halogen hóa (chẳng hạn, pentaflorothio).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm silyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm silyl tùy ý có “1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm silyl tùy ý được thể bao gồm nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyl (chẳng hạn, trimethylsilyl, tert-butyl(dimethyl)silyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl” bao gồm “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” nêu trên trong đó số cacbon là từ 3 đến 6.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh” bao gồm “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” nêu trên trong đó số cacbon là từ 3 đến 6 (nhóm C₃₋₆ xycloalkyl), “nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh” nêu trên mà là nhóm dị vòng

không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh no và có từ 3 đến 6 cạnh.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino” bao gồm nhóm amino mono- hoặc di- được thế bằng “nhóm C_{1-6} alkyl” nêu trên. Nếu là nhóm di- C_{1-6} alkylamino, thì 2 nhóm C_{1-6} alkyl có thể là giống nhau hoặc khác nhau (chẳng hạn N-ethyl-N-methylamino v.v.).

Định nghĩa về mỗi ký tự trong công thức (I) được mô tả chi tiết dưới đây.

R^1 là nhóm axyl, hoặc nguyên tử hydro.

Với “nhóm axyl” đối với R^1 , “nhóm axyl” nêu trên có thể được đề cập.

R^1 tốt hơn là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, methylcabonyl, ethylcabonyl, propylcabonyl, isopropylcabonyl, isobutylcabonyl, tert-butylcabonyl, neopentylcabonyl), (3) nhóm C_{3-10} (tốt hơn là C_{3-6}) xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropancabonyl, xyclobutanecacbonyl, xyclopentanecacbonyl, xyclohexanecacbonyl), (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl), (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropyloxy-cacbonyl), (6) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylcabonyl), (7) nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenyloxy-cacbonyl), (8) nhóm heteroxycylcabonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, furylcabonyl, thienylcabonyl, pyrazolylcabonyl, isoxazolylcabonyl, pyridylcabonyl), (9) nhóm heteroxycylcabonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, azetidinylcabonyl, oxetanylcabonyl, pyrrolidinylcabonyl, tetrahydrofuranylcabonyl, tetrahydropyranylcabonyl, morpholinylcabonyl), (10) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, methylcacbamoyl, ethylcacbamoyl, propylcacbamoyl, isopropylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl), (11) nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl), (12) nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), (13) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl nhóm tùy ý được thế (chẳng hạn, methylsulfonyl), (14) nhóm C_{3-10} xycloalkylsulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropylsulfonyl), (15) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylsulfonyl), (16) nhóm heteroxycyl-sulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, thienylsulfonyl, pyrazolylsulfonyl, imidazolylsulfonyl, pyridylsulfonyl, dihydrochromenylsulfonyl), (17) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, dimethylsulfamoyl) và (18) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, methylcabonylcabonyl).

R¹ tốt hơn nữa là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, metylcabonyl, etylcabonyl, propylcabonyl, isopropylcabonyl, isobutylcabonyl, tert-butylcabonyl, neopentylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy), nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl) tùy ý được thế bằng nhóm oxo, nhóm heteroxycyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, metylcabonyl), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, metoxycacbonyl), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyloxy (chẳng hạn, metylcabonyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl (chẳng hạn, metylsulfonyl), nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (chẳng hạn, dimethylamino), nhóm C₁₋₆ alkyl-cabonylamino (chẳng hạn, axetylamino) và nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-cacbonyl)amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-methylamino), (3) nhóm C₃₋₁₀ (tốt hơn là C₃₋₆)xycloalkyl-cacbonyl (chẳng hạn, xyclopropanecacbonyl, xyclobutanecacbonyl, xyclopentanecacbonyl, xyclohexanecacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, xyclopropyloxycacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (6) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl (chẳng hạn, phenylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl), (8) nhóm heteroxycylylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, furylcacbonyl, thienylcabonyl, pyrazolylcabonyl, isoxazolylcabonyl, pyridylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (9) nhóm heteroxycylylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, azetidinylcacbonyl, oxetanylcacbonyl, pyrrolidinylcabonyl, tetrahydrofuranylcacbonyl, tetrahydropyranylcacbonyl, morpholinylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, metylcabonyl), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, tert-butoxycacbonyl) và nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl (chẳng hạn, metylsulfonyl), (10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, metylcacbamoyl, etylcacbamoyl, propylcacbamoyl,

isopropylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy), (11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl), (12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), (13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl (chẳng hạn, methylsulfonyl), (14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl (chẳng hạn, xyclopropylsulfonyl), (15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl (chẳng hạn, phenylsulfonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử clo), (16) nhóm heteroxyclyl-sulfonyl (chẳng hạn, thienylsulfonyl, pyrazolylsulfonyl, imidazolylsulfonyl, pyridylsulfonyl, dihydrochromenylsulfonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, dimethylsulfamoyl) hoặc (18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcacbonylcacbonyl).

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nhóm axyl.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl-cacbonyl hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng một nhóm hydroxy.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nguyên tử hydro.

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, (3) nhóm xyclopropanacacbonyl, (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl hoặc (5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là (1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, (2) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl hoặc (3) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (tốt hơn là metoxycacbonyl).

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy.

Theo một phương án khác của sáng chế, R¹ tốt hơn là nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl.

R² là nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế.

Với “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh” của “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh

tùy ý được thế” đối với R^2 , nhóm C_{3-6} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl) có thể được đề cập.

Với phần tử thế của “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế” đối với R^2 , “phần tử thế” nêu trên có thể được đề cập, và (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metyl, isopropyl), (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế (chẳng hạn, metoxy), (7) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenyl), (8) nhóm C_{6-14} aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyloxy (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyloxy), (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) hoặc (11) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, benzoyl) là được ưu tiên, (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, metyl, isopropyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C_{1-6} alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), (7) nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, chlorine atom), nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm C_{1-6} alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm hydroxy, (8) nhóm C_{6-14} aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyloxy (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyloxy), (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, metyl) và nhóm C_{1-6} alkoxy (chẳng hạn, metoxy) hoặc (11) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl (chẳng hạn, benzoyl) là được ưu tiên hơn nữa.

Trong bản mô tả này, nếu “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế” đối với R^2 có 2 phần tử thế trong 1 cacbon cấu thành “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh” thì sáng chế bao gồm một phương án trong đó hai phần tử thế này được gắn với nhau tạo thành hệ thống vòng xoắn (chẳng hạn, 3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-xyclohexan]-4'-yl, 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl) cùng với “nhóm vòng no có từ 3 đến 6 cạnh”.

R^2 tốt hơn là nhóm C_{3-6} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl,

xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metyl, isopropyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế (chẳng hạn, metoxy), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenyl), (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyloxy), (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) và (11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, benzoyl), tốt hơn nữa là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl), mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, isopropyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm hydroxy, (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyloxy), (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) và (11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl (chẳng hạn, benzoyl).

R² tốt hơn nữa là, (A) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, isopropyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý

được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm hydroxy, (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyloxy), (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) và (11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl (chẳng hạn, benzoyl) hoặc (B) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (3) nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) và (4) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy).

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 1 nhóm phenyl tùy ý được thế.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 1 nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và nhóm C₁₋₆ alkoxy.

Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm piperidinyl được thế bằng 1 nhóm pyrimidinyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm dioxanyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl, (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy

tùy ý được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy, (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy, (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy, (10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm C₁₋₆ alkoxy, và (11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm dioxanyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và phenyl, (5) nhóm xyclohexyl, (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy nhóm tùy ý được thế bằng xyclopropyl, (7) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy, (8) nhóm phenoxy, (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy, (10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm C₁₋₆ alkoxy, và (11) nhóm benzoyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là (A) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) nhóm C₁₋₆ alkyl và (2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₆ alkoxy hoặc (B) nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm pyrimidinyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) nhóm C₁₋₆ alkyl và (2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm phenyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

Theo một phương án khác của sáng chế, R² tốt hơn là nhóm xyclohexyl tùy ý

được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl.

R³ là tùy ý được thế nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino hoặc nhóm C₃₋₆ xycloalkyl; tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino.

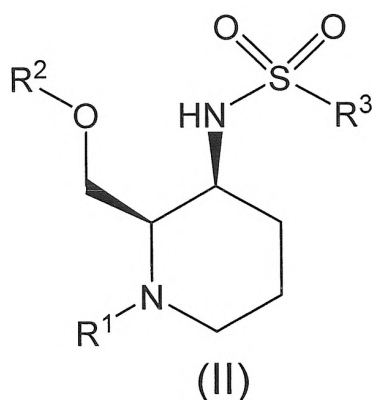
Với phần tử thế của “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế” đối với R³, phần tử thế nêu trên có thể được đề cập, và nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) hoặc nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl) là được ưu tiên.

R³ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (chẳng hạn, etylamino, dimethylamino), tốt hơn nữa là, nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, methyl), hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (chẳng hạn, dimethylamino).

Theo một phương án khác của sáng chế, R³ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, R³ tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl hoặc nhóm di-C₁₋₆ alkylamino, tốt hơn nữa là nhóm C₁₋₆ alkyl (tốt hơn là methyl).

Theo một phương án được ưu tiên theo sáng chế, hợp chất (I) có công thức:



trong đó R¹, R² và R³ là như được định nghĩa ở trên.

Với phương án được ưu tiên của hợp chất (I), các hợp chất sau đây có thể được đề cập.

Hợp chất I-1

Hợp chất (I) trong đó R¹ là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, methylcabonyl, ethylcabonyl, propylcabonyl, isopropylcabonyl, isobutylcabonyl, tert-butylcabonyl, neopentylcabonyl), (3) nhóm C₃₋₁₀ (tốt hơn là C₃₋₆) xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropancabonyl,

xyclobutanecacbonyl, xyclopentanecacbonyl, xyclohexanecacbonyl), (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropyloxycacbonyl), (6) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylcacbonyl), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl), (8) nhóm heteroxycyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, furylcacbonyl, thienylcacbonyl, pyrazolylcacbonyl, isoxazolylcacbonyl, pyridylcacbonyl), (9) nhóm heteroxycyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, azetidinylcacbonyl, oxetanilylcacbonyl, pyrrolidinylcacbonyl, tetrahydrofuranylcacbonyl, tetrahydropyranylcacbonyl, morpholinilylcacbonyl), (10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metylcacbamoyl, etylcacbamoyl, propylcacbamoyl, isopropylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl), (11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl), (12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), (13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metylsulfonyl), (14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, xyclopropylsulfonyl), (15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenylsulfonyl), (16) nhóm heteroxycyl-sulfonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, thienylsulfonyl, pyrazolylsulfonyl, imidazolylsulfonyl, pyridylsulfonyl, dihydrochromenylsulfonyl), (17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl tùy ý được thế (chẳng hạn, dimethylsulfamoyl) hoặc (18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metylcacbonylcacbonyl);

R² là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl), mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế (chẳng hạn, metyl, isopropyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế (chẳng hạn, metoxy), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế (chẳng hạn, phenyl), (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyl (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyl) và (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl); và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino

(chẳng hạn, etylamino, dimethylamino).

Hợp chất I-2

Hợp chất (I) trong đó R^1 là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcabonyl, ethylcabonyl, propylcabonyl, isopropylcabonyl, isobutylcabonyl, tert-butylcabonyl, neopentylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm C_{3-10} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), nhóm C_{1-6} alkoxy (chẳng hạn, metoxy), nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl), nhóm C_{6-14} aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl) tùy ý được thế bằng nhóm oxo, nhóm heteroxycyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyloxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, methyl), nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcabonyl), nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, metoxycacbonyl), nhóm C_{1-6} alkyl-cabonyloxy (chẳng hạn, methylcabonyloxy), nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl (chẳng hạn, methylsulfonyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (chẳng hạn, dimethylamino), nhóm C_{1-6} alkyl-cabonylamino (chẳng hạn, axetylamino) và nhóm $(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{1-6} \text{ alkyl-cacbonyl})$ amino (chẳng hạn, N-axetyl-N-methylamino), (3) nhóm C_{3-10} (tốt hơn là C_{3-6}) xycloalkyl-cacbonyl (chẳng hạn, xyclopropancabonyl, xyclobutanecacbonyl, xyclopentanecacbonyl, xyclohexanecacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, methyl), (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, xyclopropyloxy-cacbonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, methyl), (6) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl (chẳng hạn, phenylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo) và nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl), (7) nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxy-cacbonyl), (8) nhóm heteroxycylcabonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, furylcacbonyl, thienylcabonyl, pyrazolylcabonyl, isoxazolylcabonyl, pyridylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, methyl), (9) nhóm heteroxycylcabonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (chẳng hạn, azetidylcabonyl, oxetanylcacbonyl, pyrrolidinylcabonyl, tetrahydrofuranylcacbonyl, tetrahydropyranylcacbonyl, morpholinylcabonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử

thể được chọn từ nhóm oxo, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcacbonyl), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, tert-butoxycacbonyl) và nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl (chẳng hạn, methylsulfonyl), (10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, methylcacbamoyl, ethylcacbamoyl, propylcacbamoyl, isopropylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy), (11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, xyclopropylcacbamoyl), (12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl (chẳng hạn, phenylcacbamoyl), (13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl (chẳng hạn, methylsulfonyl), (14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl (chẳng hạn, xyclopropylsulfonyl), (15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl (chẳng hạn, phenylsulfonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử clo), (16) nhóm heteroxyclyl-sulfonyl (chẳng hạn, thienylsulfonyl, pyrazolylsulfonyl, imidazolylsulfonyl, pyridylsulfonyl, dihydrochromenylsulfonyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), (17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl (chẳng hạn, dimethylsulfamoyl) hoặc (18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcacbonylcacbonyl);

R² là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxanyl), mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ (1) đoteri, (2) nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (3) nhóm hydroxy, (4) nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, isopropyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl), (5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl), (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl (chẳng hạn, xyclopropyl), (7) nhóm C₆₋₁₄ aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), (8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (chẳng hạn, phenoxy), (9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyl (chẳng hạn, tert-butyl(dimetyl)silyl) và (10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, benzothiazolyl, isoquinolinyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo, nguyên tử clo), nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl) và nhóm C₁₋₆ alkoxy (chẳng hạn, metoxy); và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl (chẳng hạn, metyl), hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆

alkylamino (chẳng hạn, dimethylamino).

Hợp chất I-3

Hợp chất (I), trong đó R^1 là (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (chẳng hạn, methylcacbonyl) tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, (2) nhóm C_{3-6} xycloalkyl-cacbonyl (chẳng hạn, xyclopropanacacbonyl), (3) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (chẳng hạn, metoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl) hoặc (4) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl (chẳng hạn, etylcacbamoyl);

R^2 là (A) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (chẳng hạn, xyclohexyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ (1) nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, isopropyl) và (2) nhóm C_{6-14} aryl (chẳng hạn, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo), nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, metyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (chẳng hạn, nguyên tử flo) và nhóm C_{1-6} alkoxy (chẳng hạn, metoxy) hoặc (B) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh (chẳng hạn, piperidiny) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (chẳng hạn, pyrimidiny); và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl (chẳng hạn, metyl) hoặc nhóm di- C_{1-6} alkylamino (chẳng hạn, dimethylamino).

Hợp chất I-4

Hợp chất (I), mà là hợp chất theo mục 7 được đề cập ở trên.

Hợp chất I-5

Hợp chất (I), trong đó R^1 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ (i) nguyên tử halogen, (ii) nhóm xyano, (iii) nhóm hydroxy, (iv) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, (v) nhóm C_{1-6} alkoxy, (vi) nhóm C_{6-14} aryl, (vii) nhóm C_{6-14} aryloxy, (viii) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm oxo, (ix) nhóm heteroxyclyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl, (x) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, (xi) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, (xii) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylloxy, (xiii) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, (xiv) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, (xv) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylamino và (xvi) nhóm $(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{1-6} \text{ alkyl-cacbonyl})\text{amino}$,

(3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C_{1-6} alkyl,

- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,
- (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl,
- (6) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,
- (7) nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl,
- (8) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl nhóm,
- (9) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl và nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl,
- (10) nhóm mono- hoặc nhóm di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C_{1-6} alkoxy,
- (11) nhóm mono- hoặc nhóm di- C_{3-10} xycloalkyl-cacbamoyl,
- (12) nhóm mono- hoặc nhóm di- C_{6-14} aryl-cacbamoyl,
- (13) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl,
- (14) nhóm C_{3-10} xycloalkylsulfonyl,
- (15) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (16) nhóm heteroxyclyl-sulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl,
- (17) nhóm mono- hoặc nhóm di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl hoặc
- (18) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl-cacbonyl;

R^2 là nhóm C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng no có từ 3 đến 6 cạnh, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (1) đoteri,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm hydroxy,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,

(5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,

(8) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy,

(9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy,

(10) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm C₁₋₆ alkoxy và

(11) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino.

0064

Hợp chất I-6

Hợp chất (I), mà là hợp chất theo mục 8 được đề cập ở trên.

Hợp chất I-7

Hợp chất (I), trong đó R¹ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl nhóm tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ (i) nguyên tử halogen, (ii) nhóm xyano, (iii) nhóm hydroxy, (iv) nhóm xyclopropyl, (v) nhóm C₁₋₆ alkoxy, (vi) nhóm phenyl, (vii) nhóm phenoxy, (viii) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyrimidinyl hoặc nhóm pyridazinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng nhóm oxo, (ix) nhóm pyrazolyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, (x) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, (xi) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, (xii) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonoxy, (xiii) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, (xiv) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino, (xv) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylamino và (xvi) nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-cacbonyl)amino,

(3) nhóm xyclopropanecacbonyl, nhóm xyclobutanecacbonyl, nhóm xyclopentanecacbonyl hoặc nhóm xyclohexanecacbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C₁₋₆ alkyl,

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ

đoteri, nguyên tử halogen và nhóm phenyl,

(5) nhóm xyclopropyloxycarbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,

(6) nhóm phenylcarbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm phenyl,

(7) nhóm phenyloxycarbonyl,

(8) nhóm furylcarbonyl, nhóm thienylcarbonyl, nhóm pyrazolylcarbonyl, nhóm isoxazolylcarbonyl hoặc nhóm pyridylcarbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl,

(9) nhóm azetidinyllcarbonyl, nhóm oxetanyllcarbonyl, nhóm pyrrolidinyllcarbonyl, nhóm tetrahydrofuranlyllcarbonyl, nhóm tetrahydropyranlyllcarbonyl hoặc nhóm morpholinylcarbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl và nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C₁₋₆ alkoxy,

(11) nhóm xyclopropylcacbamoyl,

(12) nhóm phenylcacbamoyl,

(13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(14) nhóm xyclopropylsulfonyl,

(15) nhóm phenylsulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(16) nhóm thienylsulfonyl, nhóm pyrazolylsulfonyl, nhóm imidazolylsulfonyl, nhóm pyridylsulfonyl hoặc nhóm dihydrochromenylsulfonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl,

(17) nhóm dimetylsulfamoyl hoặc

(18) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl-carbonyl;

R² là nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm dioxanyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(1) đoteri,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm hydroxy,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl nhóm tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm phenyl,

(5) nhóm xyclohexyl,

(6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm xyclopropyl,

(7) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,

(8) nhóm phenoxy,

(9) nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyloxy,

(10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm C₁₋₆ alkoxy, và

(11) nhóm benzoyl; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino.

Hợp chất I-8

Hợp chất (I), mà là hợp chất theo mục 9 được đề cập ở trên.

Hợp chất I-9

Hợp chất (I), mà là hợp chất theo mục 10 được đề cập ở trên.

Hợp chất I-10

Hợp chất (I), trong đó R¹ là nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl;

R² là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm phenyl; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl.

Hợp chất I-11

Hợp chất (I), trong đó R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy;

R² là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl.

Hợp chất I-12

Hợp chất (I), trong đó R^1 là nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

R^2 là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất của các ví dụ 1-372 được đề cập dưới đây, trong đó:

(2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit (ví dụ 2),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 4),

metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat (ví dụ 5),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 8),

metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat (ví dụ 11),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 14),

N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 16),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 19),

metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat (ví dụ 20),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 22),

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 24),

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-1-glycoloylpiperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 25),

N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2-

metoxyphenyl)xylohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 28),

isopropyl (2R,3S)-3-((dimethylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (ví dụ 29),

(2R,3S)-N-ethyl-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxamit (ví dụ 30),

N-((2R,3S)-1-(xylopropylcarbonyl)-2-(((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 31),

methyl (2R,3S)-3-((methylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)xylohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (ví dụ 32),

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-difluorophenyl)xylohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 7),

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-difluorophenyl)xylohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 13),

N-(2-(((cis-4-(3-fluorophenyl)xylohexyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 15), và

N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2,3,6-trifluorophenyl)xylohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (ví dụ 340)

là được ưu tiên.

Đối với muối của hợp chất có công thức (I), muối được dụng là được ưu tiên, và các ví dụ về các muối này bao gồm muối với bazơ vô cơ, muối với bazơ hữu cơ, muối với axit vô cơ, muối với axit hữu cơ, muối với axit amin kiềm hoặc axit và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với bazơ vô cơ bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự, các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magiê và tương tự, muối nhôm, muối amoni và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin[tris(hydroxymethyl)metylamin], tert-butylamin, xylohexylamin, benzylamin, dixylohexylamin, N,N-dibenzylethylenediamin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifluoaxetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric,

axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với axit amin kiềm bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên của muối với axit amin bao gồm các muối với axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của hợp chất (I) có nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế nhờ phản ứng do enzym, axit dạ dày, v.v ở điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế qua quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, v.v. nhờ enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế nhờ thủy phân v.v. do axit dạ dày, v.v.

Tiền dược chất của hợp chất (I) có thể là hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) vào quá trình axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) vào quá trình eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa và tert-butyl hóa, v.v); hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) vào quá trình axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm hydroxy trong hợp chất (I) vào quá trình axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, dimethylaminomethylcarbonyl hóa, v.v); hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm cacboxyl trong hợp chất (I) vào quá trình este hóa hoặc amit hóa (chẳng hạn, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm cacboxyl trong hợp chất (I) vào quá trình etyl este hóa, phenyl este hóa, cacboxymetyl este hóa, dimethylaminometyl este hóa, pivaloyloxymetyl este hóa, etoxycarbonyloxyetyl este hóa, phthalidyl este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl este hóa và metylamit hóa, v.v) và tương tự. Bất kỳ hợp chất nào trong số các hợp chất này đều có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng phương pháp đã biết.

Tiền dược chất đối với hợp chất (I) cũng có thể là một hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) trong điều kiện sinh lý, như các hợp chất được mô tả trong tài liệu IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol,7, Design of Molecules, p,163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

Trong bản mô tả này, tiền dược chất có thể tạo thành muối, và với các muối này,

các muối làm ví dụ cho muối của hợp chất có công thức (I) nêu trên có thể được đề cập.

Hợp chất (I) có thể được đánh dấu đồng vị (chẳng hạn, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) và tương tự.

Hợp chất (I) được đánh dấu hoặc được thể bằng đồng vị có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất phóng xạ đánh dấu được sử dụng trong kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ Positron (PET) (chất phóng xạ đánh dấu PET), và là hữu ích trong lĩnh vực chẩn đoán y tế và tương tự.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là hydrat hoặc không hydrat, hoặc không solvat (chẳng hạn anhydrit), hoặc solvat (chẳng hạn, hydrat).

Hợp chất (I) cũng bao gồm dạng chuyển hóa đơteri trong đó ^1H được chuyển thành $^2\text{H(D)}$.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là muối đồng tinh thể hoặc đồng tinh thể được dùng. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là chất kết tinh được cấu thành từ 2 hoặc nhiều chất rắn cụ thể ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất có các tính chất vật lý khác nhau (chẳng hạn, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt độ nóng chảy, khả năng hút ẩm, độ hòa tan và độ ổn định). Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được điều chế bằng phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) hoặc tiền dược chất của nó (sau đây đôi lúc được viết tắt đơn giản là hợp chất theo sáng chế) có độc tính thấp và có thể được sử dụng ở dạng nguyên trạng hoặc ở dạng dược phẩm (còn được gọi là thuốc) bằng cách trộn lẫn với chất mang dược dụng v.v. cho động vật có vú (chẳng hạn, người, chuột, thỏ, chuột đồng, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, khỉ) làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau được đề cập dưới đây.

Đối với các chất mang dược dụng, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thường được sử dụng làm vật liệu phối chế có thể được sử dụng. Chúng được kết hợp làm tá dược, chất làm trơn, chất kết dính và chất gây rã đối với các chế phẩm rắn; hoặc dung môi, tác nhân hòa tan, tác nhân tạo huyền phù, tác nhân đẳng trương, chất đệm và tác nhân làm mượt đối với các chế phẩm lỏng; và tương tự; và các chất phụ gia phối chế như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt và tương tự có thể được bổ sung nếu cần.

Các ví dụ được ưu tiên về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, D-sorbitol, tinh bột, tinh bột gelatin hóa, dextrin, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp, natri cacboxymetylxenluloza, gôm arabic,

pullulan, axit silic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp và magie alumin metasilicat.

Các ví dụ được ưu tiên về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, bột talc và keo silic.

Các ví dụ được ưu tiên về chất kết dính bao gồm hồ tinh bột, sucroza, gelatin, gôm arabic, metylxenluloza, cacboxymetylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza, xenluloza tinh thể, sucroza, D-mannitol, trehaloza, dextrin, pullulan, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Các ví dụ được ưu tiên về chất gây rã bao gồm lactoza, sucroza, tinh bột, cacboxymetylxenluloza, canxi cacboxymetylxenluloza, croscarmelloza natri, tinh bột natri cacboxymetyl, axit silic khan nhẹ và hydroxypropylxenluloza được thể bậc thấp.

Các ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm nước dùng để tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch Ringer, cồn, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu mè, dầu bắp, dầu oliu và dầu hạt bông.

Các ví dụ được ưu tiên về tác nhân hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, trehaloza, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat, natri salixylat và natri axetat.

Các ví dụ được ưu tiên về tác nhân tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyltriethanolamin, natri lauryl sulfat, lauryl aminopropionat, lexithin, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, glyxerol monostearat và tương tự; các polyme ưa nước như poly(rượu vinyl), polyvinylpyrrolidon, cacboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự, các polysorbat; và dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen.

Các ví dụ được ưu tiên về tác nhân đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerol, D-mannitol, D-sorbitol và glucoza.

Các ví dụ được ưu tiên về chất đệm bao gồm các chất đệm phosphat, axetat, cacbonat, xitrat v.v

Các ví dụ được ưu tiên về chất làm mượt bao gồm rượu benzyl.

Các ví dụ được ưu tiên về chất bảo quản bao gồm các este p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenetyl, axit dehydroaxetic và axit sorbic.

Các ví dụ được ưu tiên về chất chống oxy hóa bao gồm các muối sulfit và các muối ascorbat.

Các ví dụ được ưu tiên về chất tạo màu bao gồm các chất màu nhựa đường dùng

cho thực phẩm dạng nước (chẳng hạn, các chất màu thực phẩm như màu đỏ thực phẩm số 2 và 3, màu vàng thực phẩm số 4 và 5, màu xanh thực phẩm số 1 và 2 và các màu thực phẩm tương tự), các chất nhuộm màu tía không tan trong nước (chẳng hạn, muối nhôm của màu nhựa đường thực phẩm dạng nước nêu trên), các thuốc nhuộm tự nhiên (chẳng hạn, β -caroten, clophyll, oxit sắt đỏ) và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về chất tạo ngọt bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrrhizinat, aspartam và stevia.

Các ví dụ về dạng bào chế của dược phẩm nêu trên bao gồm các chế phẩm sử dụng qua đường miệng như viên nén (bao gồm viên nén bao đường, viên nén bao phim, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén rã qua đường miệng), viên nang (bao gồm viên nang mềm, vi nang), hạt, bột, viên ngậm đệt, siro, nhũ tương, huyền phù, phim (chẳng hạn, phim rã qua đường miệng) và tương tự, và các tác nhân sử dụng ngoài ruột như dung dịch tiêm (chẳng hạn tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong màng bụng, tiêm truyền nhỏ giọt), các chế phẩm sử dụng ngoài da (chẳng hạn, chế phẩm dùng ngoài da, thuốc mỡ), thuốc đạn (chẳng hạn, thuốc đặt trực tràng, thuốc đặt âm đạo), viên nhỏ, chế phẩm sử dụng đường mũi, chế phẩm sử dụng đường phổi (hít), thuốc nhỏ mắt và tương tự, mà có thể được sử dụng một cách an toàn riêng biệt qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, khu trú, qua trực tràng, tiêm tĩnh mạch).

Các chế phẩm này có thể là chế phẩm kiểm soát giải phóng (chẳng hạn, vi nang giải phóng chậm) như chế phẩm giải phóng trung bình, chế phẩm giải phóng chậm và tương tự.

Dược phẩm có thể được bào chế theo phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực bào chế dược, ví dụ, phương pháp được mô tả trong dược điển Nhật bản, và tương tự.

Trong khi hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, liều lượng của hợp chất theo sáng chế và tương tự, nó nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,1 đến 100% trọng lượng.

Nếu chế phẩm sử dụng qua đường miệng được bào chế, thì lớp phủ có thể được sử dụng khi cần nhằm mục đích giấu vị, khả năng hòa tan trong ruột hoặc độ ổn định.

Các ví dụ về chất nền bao được sử dụng để bao bao gồm chất nền bao đường, chất nền bao phim tan được trong nước, chất nền bao phim tant rong ruột, và chất nền bao phim giải phóng chậm.

Với chất nền bao đường, sucroza được sử dụng, và một hoặc nhiều loại được

chọn từ bột talc, canxi cacbonat kết tủa, gelatin, gôm arabic, pullulan, sáp carnauba và tương tự có thể còn được sử dụng kết hợp.

Các ví dụ về chất nền bao phim tan được trong nước bao gồm các polyme xenluloza như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, methylhydroxyetylxenluloza và tương tự; các polyme tổng hợp như polyvinyl axetal diethylaminoaxetat, aminoalkylmetacrylat copolyme E [Eudragit E (tên thương mại)], polyvinylpyrrolidon và tương tự; và các polysaccarit như pullulan và tương tự.

Các ví dụ về chất nền bao phim tan trong ruột bao gồm các polyme xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, cacboxymetyletylxenluloza, xenluloza axetat phthalat và tương tự; các polyme axit acrylic như copolyme axit methacrylic L [Eudragit L (tên thương mại)], copolyme axit metacrylic LD [Eudragit L-30D-55 (tên thương mại)], copolyme axit metacrylic S [Eudragit S (tên thương mại)] và tương tự; và các chất nền có trong tự nhiên như sen lác và tương tự.

Các ví dụ về chất nền bao phim giải phóng chậm bao gồm các polyme xenluloza như etylxenluloza và tương tự; và các polyme axit acrylic như copolyme aminoalkylmetacrylat RS [Eudragit RS (tên thương mại)], huyền phù copolyme etyl acrylate-metyl methacrylat [Eudragit NE (tên thương mại)] và tương tự.

Hai hoặc nhiều loại chất nền bao nêu trên có thể được sử dụng kết hợp với tỷ lệ phù hợp. Ngoài ra, ví dụ, các tác nhân chắn ánh sáng như oxit titan, oxit sắt đỏ và tương tự cũng có thể được sử dụng trong khi bao.

Vì hợp chất theo sáng chế thể hiện độc tố (chẳng hạn, độc tính cấp tính, độc tính mãn tính, độc tính di truyền, độc tính sinh sản, độc tính trên tim, tính gây ung thư) thấp và ít tác dụng phụ, nó có thể được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị, hoặc tác nhân chẩn đoán cho nhiều bệnh khác nhau ở động vật có vú (chẳng hạn, người, bò, ngựa, chó, mèo, khỉ, chuột, chuột nhắt).

Các thụ thể orexin typ 2 được xem là tham gia vào một loạt các chức năng sinh học. Điều này đề xuất rằng thụ thể này đóng vai trò vào các sự tiến triển bệnh khác nhau ở người hoặc các loài khác. Hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị, phòng ngừa, hoặc làm giảm nguy cơ của một hoặc nhiều triệu chứng hoặc bệnh thần kinh và bệnh tâm thần khác nhau liên quan đến một hoặc nhiều thụ thể orexin typ 2 sau đây. Tức là, chúng ngủ rũ, ngủ nhiều tự phát, ngủ nhiều, hội chứng ngưng thở khi ngủ kèm theo các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều kèm theo chứng ngủ nhiều ban ngày

(chẳng hạn hội chứng Kleine Levin, trầm cảm nặng cùng với ngủ nhiều, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Parkinson, liệt trên nhân tiến triển, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Mobius, hội chứng giảm thông khí, bệnh Niemann-Pick loại C, đập não, nhồi máu não, u não, loạn dưỡng cơ, đa xơ cứng, viêm não tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barre, viêm não Rasmussen, viêm não Wernicke, viêm não hệ viền, bệnh não Hashimoto), hôn mê, mất ý thức, béo phì (chẳng hạn, tế bào nón ác tính, béo phì do ăn uống, béo phì tăng tiết insulin, béo phì tăng sinh, phát phì do tuyến yên, béo phì tăng sinh, béo phì giảm năng tuyến giáp, béo phì do vùng dưới đồi, béo phì triệu chứng, béo phì ở trẻ em, béo phì phân trên cơ thể, béo phì do ăn uống, béo phì giảm năng tuyến sinh dục, bệnh tế bào mast hệ thống, béo phì ở trẻ em, béo phì đơn giản, béo phì trung tâm), hội chứng kháng insulin, Alzheimer, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, các tác dụng phụ và biến chứng do gây mê, nhiều loạn giấc ngủ, các vấn đề về giấc ngủ, chứng mất ngủ, ngủ từng cơn, co giật ban đêm, gián đoạn giấc ngủ mất chuyển động nhanh, chênh lệch múi giờ, hội chứng lệch múi giờ, rối loạn giấc ngủ ở những người làm ca, rối loạn giấc ngủ, chứng hoảng hốt vào ban đêm, trầm cảm, trầm cảm nặng, bệnh mộng du, chứng đái dầm, rối loạn giấc ngủ, bệnh Alzheimer buổi tối, các bệnh liên quan đến nhịp sinh học, đau cơ khớp, tình trạng phát sinh từ sự suy giảm chất lượng giấc ngủ, ăn quá nhiều, rối loạn ăn uống ám ảnh cưỡng chế, bệnh liên quan đến béo phì, tăng huyết áp, tiểu đường, tăng nồng độ insulin huyết tương và kháng insulin, tăng lipit máu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, ung thư, viêm xương khớp, ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, sỏi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, suy tim, bệnh tim mạch vành, rối loạn tim mạch, đột tử, hội chứng buồng trứng đa nang, u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Froelich, thiếu học môn tăng trưởng, tầm vóc thấp đột biến thông thường, hội chứng Turner, trẻ em bị bạch cầu nguyên bào cấp tính, hội chứng X, bất thường học môn sinh sản, suy giảm chức năng sinh sản, vô sinh, suy giảm chức năng sinh dục nam, rối loạn chức năng sinh sản và tình dục như chứng rậm lông như nam giới ở nữ giới, dị tật thai nhi liên quan đến chứng béo phì ở phụ nữ mang thai, trẻ em bị bạch cầu nguyên bào cấp tính, hội chứng X, các rối loạn vận động dạ dày ruột sinh sản như trào ngược dạ dày thực quản liên quan đến béo phì, hội chứng giảm thông khí béo phì (hội chứng Pickwick), các bệnh hô hấp như chứng khó thở, viêm như viêm hệ thống của hệ thống mạch máu, xơ cứng động mạch, tăng cholesterol máu, tăng axit uric máu, đau lưng dưới, bệnh túi mật, bệnh gút, ung thư thận, nguy cơ tác động thứ cấp của béo phì, như giảm nguy cơ phì đại tâm thất trái, đau nửa đầu, đau đầu, đau thần kinh, bệnh Parkinson, loạn tâm thần, tâm thần phân liệt, đỏ bừng mặt, đỏ mề hôi ban đêm, các bệnh về hệ sinh dục/tiết niệu, các bệnh liên quan đến chức năng sinh học hoặc sinh sản, rối loạn trầm cảm kinh niên, rối loạn lưỡng cực, rối loạn loại I, rối

loạn lưỡng cực II, rối loạn tâm thần theo chu kỳ, rối loạn căng thẳng cấp tính, chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn ám ảnh, cơn hoảng sợ, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn lo âu chia ly, sợ xã hội, rối loạn lo âu, các rối loạn tâm thần và thần kinh cấp tính như phẫu thuật bắc cầu tim và thiếu hụt não sau cấy ghép, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, giảm oxy máu chu sinh, ngừng tim, tổn thương thần kinh hạ đường huyết, chứng múa giật Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng, tổn thương mắt, bệnh võng mạc, suy giảm nhận thức, co thắt cơ, run, động kinh, các rối loạn liên quan đến co cứng cơ, mê sảng, rối loạn mất trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, nghiện thuốc, rối loạn vận động, hội chứng mệt mãn tính, mệt, hội chứng Parkinson do thuốc gây ra, hội chứng Jill-do La Tourette, chứng múa giật, giật rung cơ, tật máy giật, hội chứng chân không yên, rối loạn trương lực, rối loạn vận động, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), rối loạn hành vi, són tiểu, triệu chứng cai thuốc, đau dây thần kinh sinh ba, mất thính giác, ù tai, tổn thương thần kinh, bệnh võng mạc, thoái hóa điểm vàng, nôn, phù não, đau, đau xương, đau khớp, đau răng, mất trương lực, và chấn thương sọ não (TBI).

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm thuốc dự phòng hoặc điều trị chứng ngủ rũ, ngủ nhiều tự phát, ngủ nhiều, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ kèm theo triệu chứng giống như ngủ rũ, hội chứng ngủ nhiều kèm theo ngủ nhiều ban ngày (chẳng hạn bệnh Parkinson, hội chứng Guillain và hội chứng Kleine Levin), Alzheimer, béo phì, hội chứng kháng insulin, suy tim, các bệnh liên quan đến mất xương, nhiễm trùng, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, các tác dụng phụ và biến chứng do gây mê, và tương tự, hoặc đôi kháng gây mê.

Mặc dù liều lượng hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy theo đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh điều trị, triệu chứng và tương tự, ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân trưởng thành, thì liều lượng là, ví dụ, khoảng 0,01 đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều, tốt hơn là từ 0,1 đến 50mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 20mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều. Liều này được mong muốn sử dụng thành 1 đến 3 phần mỗi ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác (sau đây gọi tắt là thuốc đi kèm).

Nhờ kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, có thể đạt được hiệu quả vượt trội, ví dụ,

(1) có thể giảm liều so với khi sử dụng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc đi kèm.

- (2) thuốc kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được chọn theo tình trạng của bệnh nhân (ca nhẹ, ca nặng và tương tự),
- (3) thời gian điều trị có thể được thiết lập dài hơn bằng cách lựa chọn thuốc đi kèm có cơ chế và hoạt tính khác so với hợp chất theo sáng chế,
- (4) hiệu quả điều trị kéo dài có thể được thiết lập bằng cách lựa chọn thuốc đi kèm có cơ chế và hoạt tính khác so với hợp chất theo sáng chế,
- (5) tác dụng hiệp đồng có thể đạt được bằng cách sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm và tương tự.

Trong bản mô tả này, hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm sử dụng kết hợp được gọi là “thuốc kết hợp theo sáng chế”.

Khi sử dụng thuốc kết hợp theo sáng chế, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm là không bị hạn chế, và hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó, hoặc thuốc đi kèm hoặc dược phẩm chứa nó có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng một cách đồng thời, hoặc có thể được sử dụng vào những thời điểm khác nhau. Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được xác định theo liều được sử dụng trên lâm sàng, và có thể được lựa chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, sự kết hợp và tương tự.

Cách thức sử dụng thuốc kết hợp theo sáng chế và thuốc đi kèm là không bị giới hạn cụ thể, và hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm chỉ cần được sử dụng kết hợp. Các ví dụ về cách thức sử dụng như vậy bao gồm các cách sau đây:

- (1) sử dụng chế phẩm duy nhất thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, (2) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất riêng biệt, bằng đường sử dụng giống nhau, (3) sử dụng 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất riêng biệt, bằng đường sử dụng giống nhau theo cách so le, (4) sử dụng đồng thời 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất riêng biệt, bằng các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, mà được sản xuất riêng biệt, bằng các đường sử dụng khác nhau theo cách so le (chẳng hạn sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm, hoặc ngược lại) và tương tự.

Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được xác định một cách thích hợp dựa vào liều được sử dụng trong các tình huống lâm sàng. Tỷ lệ kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được xác định một cách thích hợp dựa vào đối tượng sử dụng,

đường sử dụng, bệnh điều trị, triệu chứng, cách kết hợp và tương tự.

Ví dụ, lượng hợp chất theo sáng chế trong thuốc kết hợp theo sáng chế thay đổi tùy theo dạng chế phẩm, và thường từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo tổng chế phẩm.

Lượng thuốc đi kèm trong thuốc kết hợp theo sáng chế khác nhau tùy theo dạng chế phẩm, và thường từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo tổng chế phẩm.

Lượng các chất phụ gia như chất mang và tương tự trong thuốc kết hợp theo sáng chế khác nhau tùy theo dạng chế phẩm, và thường từ khoảng 1 đến khoảng 99,99% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 90% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Các hàm lượng tương tự có thể được sử dụng ngay cả khi hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được bào chế riêng biệt trong các chế phẩm.

Các ví dụ về thuốc đi kèm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc sau đây. Thuốc điều trị chứng ngủ rũ (chẳng hạn, methylphenidate, amphetamin, pemoline, phenelzine, protriptyline, natri oxybate, modafinil, caffeine), thuốc chống béo phì (amphetamin, benzfetamin, bromcriptine, bupropion, diethylpropion, exenatide, fenfluramin, liothyronine, liraglutide, mazindol, methamphetamin, octreotide, octreotide, orlistat, phendimetrazine, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, Qnexa (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký), phenylpropanolamin, pramlintide, propylhexedrine, recombinant leptin, sibutramin, topiramate, zimelidine, zonisamit, Lorcaserin, metformin), chất ức chế axetylcholine esterase chẳng hạn, donepezil, rivastigmine, galanthamin, zanapezil, idebenone, tacrine), thuốc chống mất trí (chẳng hạn, memantine), chất ức chế sản xuất protein amyloid β , bài tiết, tích lũy, tổng hợp và/hoặc lắng đọng protein amyloid β , chất ức chế β secretaza (chẳng hạn, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dimethylamino)metyltetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dipropylamino)metyltetralin, 2-(N,N-dimethylamino)metyl-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-diethylamino)etyl]tetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-methylbiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 6-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(3',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-

dimethylamino)ethyl]tetralin, dạng hoạt tính quang học của nó, muối của nó và hydrat của nó, OM99-2 (WO01/00663)), chất ức chế secretaza γ , chất ức chế tổng hợp protein amyloid β (chẳng hạn, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (công bố quốc gia của đơn xin cấp bằng sáng chế số 11-514333), PPI-558 (công bố quốc gia của đơn xin cấp bằng sáng chế số 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vaccin amyloid β amyloid, enzym gây biến tính amyloid β và tương tự, thuốc tăng cường chức năng não (chẳng hạn, aniracetam, nicergoline), thuốc điều trị bệnh Parkinson [(chẳng hạn, chất chủ vận thụ thể dopamin (chẳng hạn, L-DOPA, bromocriptine, pergolide, talipexole, pramipexole, cabergoline, amantadine), chất ức chế enzym monoamin oxidaza (MAO) (chẳng hạn, deprenyl, selegiline, remacemide, riluzole), tác nhân kháng cholinergic (chẳng hạn, trihexyphenidyl, biperiden), chất ức chế COMT (chẳng hạn, entacapone)], thuốc điều trị xơ cứng teo cơ một bên (chẳng hạn, riluzole v.v, yếu tố dinh dưỡng thần kinh), thuốc điều trị hành vi bất thường kèm theo sự tiến triển của chứng mất trí, mê sảng và tương tự (chẳng hạn, sedative, thuốc chống lo âu), chất ức chế gây chết tế bào theo chương trình (chẳng hạn, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), chất biệt hóa thần kinh ● chất xúc tác phục hồi (chẳng hạn, leteprinin, xaliproden; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptide, 5,6-dimethoxy-2-[2,2,4,6,7-pentamethyl-3-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindoline, 5,6-dimethoxy-2-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindoline, 6-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindole và dạng hoạt tính quang học, muối hoặc hydrat của nó), các tác nhân kháng viêm không steroid (meloxicam, tenoxicam, indomethacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indomethacin v.v), thuốc steroid (dexamethasone, hexestrol, cortisone axetat v.v), thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARDs), thuốc kháng xytokin (chẳng hạn, chất ức chế TNF, chất ức chế MAP kinaza), tác nhân điều trị đi tiểu thường xuyên, không kiểm soát (chẳng hạn, flavoxate hydrochlorua, oxybutynin hydrochlorua, propiverine hydrochlorua), chất ức chế phosphodiesteraza (chẳng hạn, sildenafil(citrate)), dopamin agonist (chẳng hạn, apomorphine), thuốc chống loạn nhịp (chẳng hạn, mexiletine), hormon giới tính hoặc dẫn xuất của nó (chẳng hạn, progesterone, estradiol, estradiol benzoate), tác nhân điều trị chứng loãng xương (chẳng hạn, alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavone, pamidronate dinatri, alendronate natri hydrate, incadronate dinatri), hóc môn parathyroid (PTH), các chất đối kháng thụ thể canxi, thuốc điều trị chứng mất ngủ (chẳng hạn, các thuốc benzodiazepine, thuốc không benzodiazepine, chất chủ vận melatonin, các chất đối kháng thụ thể orexin), thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt (chẳng hạn, các thuốc chống loạn thần điển hình như haloperidol và tương tự; các thuốc chống loạn thần không điển hình

như clozapine, olanzapine, risperidone, aripiprazole và tương tự; thuốc tác động lên thụ thể glutamate hướng chuyển hóa hoặc thụ thể glutamate loại tiếp hợp kênh ion, chất ức chế phosphodiesteraza), các thuốc benzodiazepine (chlordiazepoxit, diazepam, kali clorazepate, lorazepam, clonazepam, alprazolam v.v), chất ức chế kênh canxi loại L (pregabalin v.v), thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc bốn vòng (imipramin hydroclorua, amitriptyline hydroclorua, desipramin hydroclorua, clomipramin hydroclorua v.v), chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (fluvoxamin maleate, fluoxetine hydroclorua, citalopram hydrobromua, sertraline hydroclorua, paroxetine hydroclorua, escitalopram oxalate v.v), chất ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenaline (venlafaxine hydroclorua, duloxetine hydroclorua, desvenlafaxine hydroclorua v.v), chất ức chế tái hấp thu noradrenaline (reboxetine mesylate v.v), mirtazapine, trazodone hydroclorua, nefazodone hydroclorua, bupropion hydroclorua, setiptiline maleate, chất chủ vận 5-HT_{1A}, (buspirone hydroclorua, tandospirone citrate, osetozotan hydroclorua v.v), chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất chủ vận ngược 5-HT_{2A}, chất đối kháng 5-HT₃ (xyamemazin v.v), chất ức chế β không chọn lọc trên tim (propranolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua v.v), chất đối kháng histamin H₁ (hydroxyzine hydroclorua v.v), chất đối kháng CRF, thuốc chống lo âu khác (meprobamate v.v), chất đối kháng tachykinin (MK-869, saredutant v.v), thuốc hoạt động trên thụ thể glutamate hướng chuyển hóa, chất đối kháng CCK, β 3 chất đối kháng adrenalin (amibegron hydroclorua v.v), chất ức chế GAT-1 (tiagabine hydroclorua v.v), chất ức chế kênh canxi loại N, chất ức chế cacbonic anhydrase II, chất chủ vận gốc NMDA glyxin, chất đối kháng NMDA (memantine v.v), chất chủ vận thụ thể ngoại vi benzodiazepine, chất đối kháng vasopressin, chất đối kháng vasopressin V1b, chất đối kháng vasopressin V1a, chất ức chế phosphodiesteraza, chất đối kháng opioid, chất chủ vận opioid, uridine, chất chủ vận axit nicotinic, hormone thyroid (T₃, T₄), TSH, TRH, chất ức chế MAO (phenelzine sulfate, tranylcypromine sulfate, moclobemide v.v), chất ức chế COMT (entacapone v.v), thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực (lithi cacbonat, natri valproate, lamotrigine, riluzole, felbamate v.v), chất đối kháng cannabinoid CB1 (rimonabant v.v), chất ức chế FAAH, chất ức chế kênh natri, thuốc kháng ADHD (methylphenidate hydroclorua, methamphetamine hydroclorua v.v), thuốc điều trị nghiện rượu, thuốc điều trị tự kỷ, thuốc điều trị hội chứng mệt mỏi mãn tính, thuốc điều trị co cứng, thuốc điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa, thuốc điều trị đau đầu, thuốc điều trị hội chứng cai thuốc lá, thuốc điều trị nhược cơ, thuốc điều trị nhồi máu não, thuốc điều trị hưng cảm, thuốc điều trị ngủ nhiều, thuốc điều trị đau, thuốc điều trị trầm cảm, thuốc điều trị mất điều hòa tự trị, thuốc điều trị suy giảm chức năng tình dục nam và nữ, thuốc điều trị chứng đau nửa đầu, thuốc điều trị bệnh nghiện cờ bạc, thuốc điều trị hội chứng chân tay bồng chồn, thuốc điều trị nghiện chất, thuốc điều trị hội chứng liên quan đến rượu,

thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích, thuốc điều trị ALS (riluzole v.v, yếu tố dinh dưỡng thần kinh v.v), thuốc điều trị bất thường lipid như thuốc làm giảm cholesterol (statin series (pravastatin natri, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin v.v), fibrate (clofibrate v.v), chất ức chế squalen synthetaza), thuốc điều trị hành vi bất thường hoặc ức chế xung động lang thang do chứng mất trí (thuốc an thần, thuốc chống lo âu v.v), thuốc chống béo phì, thuốc điều trị tiểu đường, thuốc điều trị biến chứng tiểu đường, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị huyết áp thấp, thuốc lợi tiểu, tác nhân hóa trị liệu, tác nhân trị liệu miễn dịch, thuốc chống huyết khối, thuốc chống khối u và tương tự.

Hai hoặc nhiều loại thuốc đi kèm nêu trên có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp.

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho mỗi loại trong số các bệnh nêu trên, có thể sử dụng nó kết hợp với các thuốc sinh học (chẳng hạn, thuốc kháng thể, dẫn xuất axit nucleic hoặc axit nucleic, thuốc aptamer, chế phẩm vaccin), hoặc có thể được kết hợp với phương pháp trị liệu gen và tương tự và được sử dụng làm trị liệu kết hợp, hoặc cũng có thể được sử dụng kết hợp với điều trị trong lĩnh vực tâm thần mà không sử dụng thuốc.

Các ví dụ về kháng thể và chế phẩm vaccin bao gồm chế phẩm vaccin kháng IL, chế phẩm vaccin kháng CETP, kháng thể CETP, kháng thể kháng lại kháng thể TNF α và các xytokin khác, chế phẩm vaccin amyloid β , vaccin tiểu đường loại 1 (chẳng hạn, DIAPEP-277 của Peptor), kháng thể kháng virus HIV và chế phẩm vaccin HVI, cũng như các kháng thể và các chế phẩm vaccin kháng xytokin, các enzym loại renin-angiotensin và các sản phẩm của nó, các kháng thể hoặc các chế phẩm enzym kháng các enzym hoặc các protein tham gia vào sự chuyển hóa lipid trong máu, các kháng thể hoặc các chế phẩm vaccin liên quan đến các enzym và các protein tham gia vào hệ thống tiêu sợi huyết hoặc làm đông máu, các kháng thể hoặc các vaccin kháng các protein tham gia vào quá trình chuyển hóa đường và kháng insulin, và tương tự. Ngoài ra, nó có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc sinh học liên quan đến các yếu tố tăng trưởng như GH, IGF và tương tự.

Các ví dụ về phương pháp trị liệu gen bao gồm phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến xytokin, enzym loại enin-angiotensin và sản phẩm của nó, protein G, thụ thể liên hợp protein G và enzym phosphoryl hóa của nó, phương pháp điều trị sử dụng bẫy DNA như bẫy NF κ B và tương tự, phương pháp điều trị sử dụng đối mã, phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein tham gia và quá trình chuyển hóa lipid máu (chẳng hạn, gen liên quan đến chuyển hóa, bài tiết và hấp thụ cholesterol hoặc triglycerit hoặc HDL-cholesterol hoặc phospholipid máu), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein liên quan đến liệu pháp tạo mạch đối với tắc nghẽn

mạch máu ngoại vi và tương tự (chẳng hạn, các yếu tố tăng trưởng như HGF, VEGF v.v), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến protein tham gia vào quá trình chuyển hóa glucoza và kháng insulin, gen đối mã kháng xytokin như TNF v.v, và tương tự.

Các ví dụ về phương pháp điều trị trong lĩnh vực tâm thần mà không sử dụng thuốc bao gồm liệu pháp sốc điện điều chỉnh, liệu pháp kích thích não sâu, liệu pháp kích thích từ trường xuyên sọ lặp lại, liệu pháp tâm lý bao gồm liệu pháp hành vi nhận thức và tương tự.

Cũng có thể sử dụng kết hợp với các phương pháp tái tạo các cơ quan khác nhau như tái tạo tim, tái tạo thận, tái tạo tụy, tái tạo mạch máu và tương tự, liệu pháp cấy ghép tế bào sử dụng các tế bào tủy xương (tế bào đơn nhân nguồn gốc tủy xương, tế bào gốc tủy xương), hoặc cơ quan nhân tạo sử dụng kỹ thuật mô (chẳng hạn, mạch máu nhân tạo, tấm cơ tim nhân tạo).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, tiêm bắp, tiêm trong màng bụng, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm não thất, tiêm hoặc truyền bề lớn; tiêm dưới da, hoặc cấy), và đường khu trú như phun xông, hít, qua khí quản, mũi, âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi, qua da và nhỏ mắt, ở dạng bào chế liều đơn vị thích hợp chứa chất mang không độc thông thường được dùng, tá dược và chất dẫn thuốc phù hợp với mỗi đường sử dụng. Ngoài việc điều trị cho các động vật máu nóng như chuột, ngựa, bò, cừu, chó, mèo, khỉ và tương tự, hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng hiệu quả cho người.

Dược phẩm để sử dụng chứa hợp chất theo sáng chế có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rộng rãi trong lĩnh vực dược. Tất cả các phương pháp đều bao gồm bước trộn thành phần hoạt tính với một hoặc nhiều chất mang cấu thành các thành phần phụ trợ. Thông thường, dược phẩm được bào chế bằng cách trộn hoàn toàn và đồng nhất thành phần hoạt tính với chất mang dạng lỏng hoặc chất mang rắn được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó ép sản phẩm thành dạng bào chế mong muốn nếu cần. Trong dược phẩm, hợp chất hoạt tính được quan tâm bao gồm lượng đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn đối với sự tiến triển hoặc tình trạng bệnh. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” có dụng ý bao gồm sản phẩm chứa lượng cụ thể của các thành phần cụ thể và tất cả sản phẩm thu được một cách trực tiếp hoặc gián tiếp từ thành phần của lượng cụ thể của các thành phần theo cụ thể.

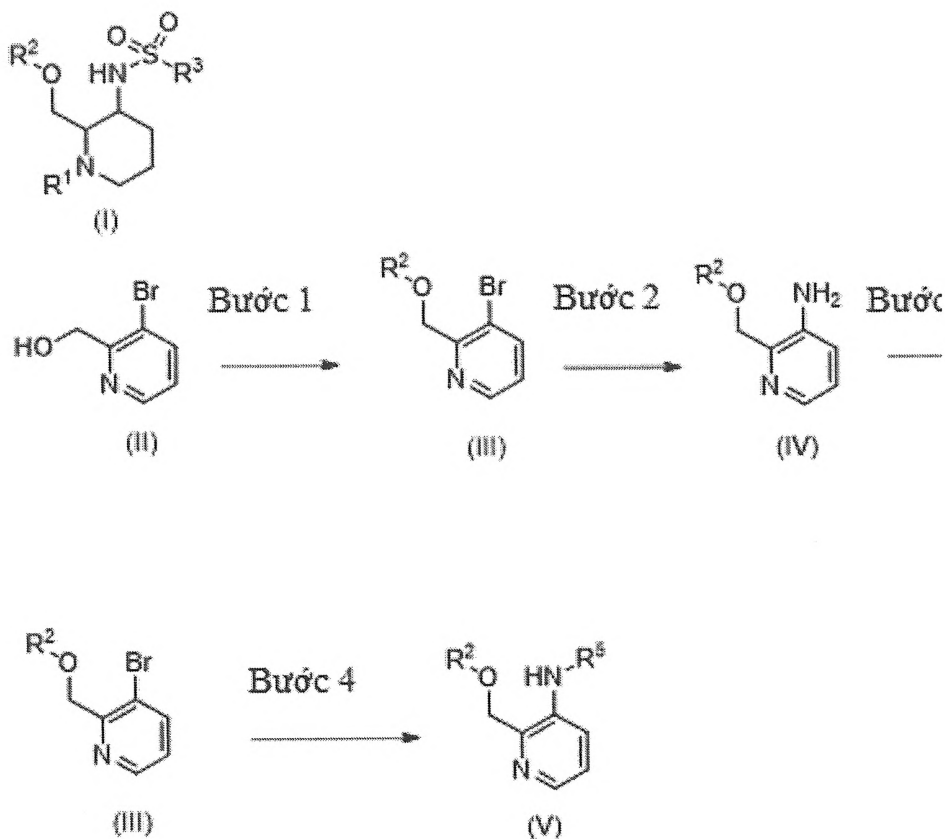
Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này liên quan đến sản xuất dược phẩm, và chế phẩm như vậy

có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo thành chế phẩm có được tính cao và hương vị tốt. Viên nén chứa thành phần hoạt tính được trộn với tá dược không độc được dụng thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trơ như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, natri phosphat và tương tự; tác nhân tạo hạt và chất gây rã như tinh bột ngô, axit alginic và tương tự; chất kết dính như tinh bột, gelatin, keo và tương tự, và chất làm trơn như magiê stearat, axit stearic, bột talc và tương tự. Các viên nén có thể không được bao hoặc được bao bằng kỹ thuật đã biết để làm chậm quá trình rã và hấp thụ ở đường tiêu hóa, nhờ đó tạo ra tác dụng lâu dài trong khoảng thời gian dài hơn. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng còn có thể được trình bày dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ như canxi cacbonat, canxi phosphat và kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc môi trường dầu, như dầu lạc, parafin dạng lỏng và dầu oliu. Huyền phù nước chứa hoạt chất kết hợp với các tá dược phù hợp để tạo ra huyền phù nước. Huyền phù dạng dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thích hợp. Nhũ tương dầu trong nước có thể được chấp nhận. Các bột và các hạt có khả năng phân tán thích hợp để bào chế huyền phù dạng nước bằng cách bổ sung nước tạo ra thành phần hoạt tính kết hợp với tác nhân làm phân tán hoặc làm ướt, tác nhân tạo huyền phù, và một hoặc nhiều chất bảo quản. Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng chất lỏng tiêm vô trùng hoặc huyền phù dạng dầu. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng viên đạn để sử dụng qua đường trực tràng. Để sử dụng khu trú, kem, thuốc mỡ, thạch, dung dịch, huyền phù chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được bào chế để sử dụng bằng cách hít. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng bằng miếng dán thẩm thấu qua da theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Trong khi các phương pháp điều chế khác nhau của hợp chất (I) theo sáng chế hoặc muối của nó (sau đây được gọi đơn giản là hợp chất (I)) được xem xét, ví dụ đại diện của nó được trình bày trong sơ đồ 1 dưới đây. Trong phần giải thích về phương pháp điều chế dưới đây, hợp chất và sản phẩm phản ứng của nó mà là các chất ban đầu có thể tạo thành muối mà không làm ảnh hưởng xấu đến phản ứng.

Hợp chất (I) được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được trình bày trong sơ đồ 1 sau đây.

Sơ đồ 1



trong đó R^5 là nhóm cacbonyl hoặc nhóm sulfonyl được thế bằng R^3 , và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Nếu hợp chất (II) là chất ban đầu, ví dụ, hợp chất có bán sẵn trên thị trường hoặc hợp chất đã biết hoặc hợp chất được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế nó có thể được sử dụng (chẳng hạn, *Organic Letters* 2008, V10(13), 2701-2704) và tương tự).

Bước 1 có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự. Ví dụ, phản ứng alkyl hóa (chẳng hạn, S.R. Sandler và W. Karo, *Organic Functional Group Preparations I*, 2nd ed., Academic Press, 1983, Chapter 13) và tương tự) và tương tự có thể được sử dụng.

Với bước 2, ví dụ, phương pháp đã biết (chẳng hạn, *Journal of Organic Chemistry*, 77(16), 6908-6916; 2012 và tương tự) và tương tự có thể được sử dụng.

Bước 3 thể hiện việc điều chế hợp chất (V) bằng phản ứng của hợp chất (IV) với sulfonyl clorua, axyl clorua hoặc isoxyanat trong sự có mặt của bazơ.

Với bazơ, các bazơ hữu cơ (chẳng hạn, triethylamin, pyridin, diethylisopropylamin,

natri metoxit, natri etoxit và tương tự), các bazơ vô cơ (chẳng hạn, natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, xeri cacbonat, natri hydrua, metal natri và tương tự) và tương tự được sử dụng. Lượng bazơ sử dụng thường từ 1 đến 10 ml, tốt hơn là 1 đến 3 mol, tính theo 1 mol hợp chất (IV). Với loại bazơ, bazơ hữu cơ là được ưu tiên, và trietylamin, pyridin, diethylisopropylamin và tương tự, đặc biệt pyridin, là được ưu tiên hơn.

Phản ứng này có thể được thực hiện một cách thuận lợi trong dung môi. Đối với dung môi, các hydrocacbon (chẳng hạn, pentan, hexan, xyclohexan, benzen, toluen và tương tự), các ete (chẳng hạn, dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan và tương tự), các amit (chẳng hạn, N,N-dimetylformamit, axit hexametylphosphoric triamit và tương tự), các hydrocacbon halogen hóa (chẳng hạn, diclometan, cloform và tương tự), các sulfoxit (chẳng hạn, dimetyl sulfoxit và tương tự), các urea (chẳng hạn, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin) và tương tự được sử dụng. Nếu bazơ hữu cơ nêu trên là chất lỏng (chẳng hạn, trietylamin, pyridin, diethylisopropylamin và tương tự), thì nó cũng có thể được sử dụng làm dung môi. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được trộn lẫn với tỷ lệ thích hợp và được sử dụng. Lượng dung môi được sử dụng thường từ 1 đến 100ml, tốt hơn là 5 đến 20ml, trên mỗi g hợp chất (IV). Nhiệt độ phản ứng thường là từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng trong phản ứng, tốt hơn là từ 0°C đến 60°C. Mặc dù thời gian phản ứng khác nhau tùy thuộc loại và lượng bazơ được sử dụng và tương tự, nó thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 1 giờ đến 24 giờ.

Bước 4 có thể được thực hiện theo, ví dụ, phương pháp đã biết (chẳng hạn, Organic Letters 2011, V13(10), 2564-2567) và tương tự).

Bước 5 có thể được thực hiện theo, ví dụ, phương pháp đã biết (chẳng hạn, WO 2011119541 A1 và tương tự).

Bước 6 có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (chẳng hạn, S.R. Sandler và W. Karo, Organic Functional Group Preparations II, 2nd ed., Academic Press, 1989, Chapter 6) và tương tự).

Trong hợp chất (VII) thu được theo cách như vậy, nhóm chức nội phân tử cũng có thể được chuyển hóa thành nhóm chức đích bằng cách kết hợp các phản ứng hóa học đã biết. Các ví dụ về phản ứng hóa học bao gồm phản ứng oxi hóa, phản ứng khử, phản ứng alkyl hóa, phản ứng axyl hóa, phản ứng ure hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng este hóa, phản ứng ghép cặp aryl, phản ứng khử bảo vệ và tương tự.

Trong phương pháp điều chế nêu trên, nếu hợp chất khởi đầu có nhóm amino,

nhóm cacboxyl, nhóm hydroxy, nhóm cacbonyl hoặc nhóm mercapto làm phần tử thế, thì nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit có thể được đưa vào các nhóm này, và hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại nhóm bảo vệ nếu cần thiết sau phản ứng.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ amino bao gồm nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-cacbonyl (chẳng hạn, benzylcacbonyl), nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl, 9-fluorenylmetoxycacbonyl), nhóm trityl, nhóm phthaloyl, nhóm N,N-dimethylaminometylen, nhóm silyl được thế (chẳng hạn, trimetylsilyl, trietylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl), nhóm C₂₋₆ alkenyl (chẳng hạn, 1-allyl) và tương tự. Các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cacboxyl bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (chẳng hạn, benzyl), nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm silyl được thế (chẳng hạn, trimetylsilyl, trietylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl), nhóm C₂₋₆ alkenyl (chẳng hạn, 1-allyl) và tương tự. Các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ hydroxy bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (chẳng hạn, benzyl), nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-cacbonyl (chẳng hạn, benzylcacbonyl), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm 2-tetrahydrofuranyl, nhóm silyl được thế (chẳng hạn, trimetylsilyl, trietylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl), nhóm C₂₋₆ alkenyl (chẳng hạn, 1-allyl) và tương tự. Các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cacbonyl bao gồm axetal vòng (chẳng hạn, 1,3-dioxan), axetal không vòng (chẳng hạn, di-C₁₋₆ alkylaxetal) và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ mercapto bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm phenyl, nhóm trityl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl (chẳng hạn, benzyl), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm benzoyl, nhóm C₇₋₁₀ aralkyl-cacbonyl (chẳng hạn, benzylcacbonyl), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl (chẳng hạn, phenyloxycacbonyl), nhóm C₇₋₁₄ aralkyloxy-cacbonyl (chẳng hạn, benzyloxycacbonyl, 9-fluorenylmetoxycacbonyl), nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm C₁₋₆ alkylamino-cacbonyl (chẳng hạn, methylaminocacbonyl, etylaminocacbonyl) và tương tự. Các nhóm này có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế

được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy và nhóm nitro.

Các nhóm bảo vệ nêu trên có thể được loại bỏ bằng phản ứng khử bảo vệ đã biết.

Hợp chất (I) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trên có thể được phân tách và tinh chế bằng phương pháp đã biết, như chiết dung môi, chuyển hóa lỏng, chuyển pha, kết tinh, tái kết tinh, sắc ký và tương tự.

Nếu hợp chất (I) chứa các đồng phân quang, đồng phân lập thể, đồng phân vị trí và đồng phân quay, thì các hợp chất này cũng được bao gồm trong hợp chất (I), và mỗi hợp chất có thể thu được ở dạng sản phẩm riêng rẽ bằng phương pháp tổng hợp hoặc phương pháp phân tách đã biết. Ví dụ, nếu chất đồng phân quang có trong hợp chất (I), thì chất đồng phân quang được phân giải từ hợp chất này cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Ở đây, chất đồng phân quang có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Hợp chất (I) có thể là tinh thể.

Tinh thể của hợp chất (I) (sau đây đôi lúc được viết tắt là tinh thể theo sáng chế) có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất (I), bằng cách áp dụng phương pháp kết tinh đã biết.

Tinh thể theo sáng chế là vượt trội về các đặc tính hóa lý (chẳng hạn, điểm nóng chảy, độ hòa tan, tính ổn định) và các đặc tính sinh học (chẳng hạn, dược động học (tính hấp thụ, phân phối, chuyển hóa, bài tiết), biểu hiện hiệu lực), và cực kỳ hữu ích làm thuốc điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết trong phần sau đây bằng cách tham khảo các ví dụ, các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ bào chế. Tuy nhiên, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế và sáng chế có thể được cải biến trong phạm vi của sáng chế.

Nói chung, “nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ sau đây nằm trong khoảng từ khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ dung môi hỗn hợp là, trừ khi có quy định khác, tỷ lệ trộn thể tích và % có nghĩa là % trọng lượng trừ khi có quy định khác.

Rửa giải bằng sắc ký cột trong các ví dụ được thực hiện dưới sự quan sát bằng TLC (sắc ký lớp mỏng) trừ khi có quy định khác. Trong quan sát bằng TLC,

60 F₂₅₄ do Merck sản xuất được sử dụng làm đĩa TLC, dung môi được sử dụng là dung môi rửa giải trong sắc ký cột được sử dụng làm chất rửa giải và đầu dò UV được sử dụng để dò. Trong sắc ký cột silica gel, ký hiệu NH nghĩa là sử dụng silica gel liên kết aminopropylsilan và ký hiệu Diol nghĩa là sử dụng silica gel liên kết 3-(2,3-

dihydroxypropoxy)propylsilan. Trong HPLC điều chế (sắc ký lỏng hiệu năng cao), ký hiệu C18 có nghĩa là sử dụng silica gel liên kết octadexyl. Tỷ lệ dung môi rửa giải là, trừ khi có quy định khác, tỷ lệ trộn lẫn thể tích.

Trong các ví dụ sau đây, các chữ viết tắt sau đây được sử dụng.

THF: tetrahydrofuran, DMSO: dimethylsulfoxit, DME: 1,2-dimetoxyethane, IPE: isopropyl ete, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-paladi(II)diclorua, NMP: 1-metyl-2-pyrolidon, MPa: megapascal, psi: psi, CDCl_3 : đoterocloform, DMSO-d_6 : đoterodimetyl sulfoxit

^1H NMR (cộng hưởng từ hạt nhân) được đo bằng phép biến đổi Fourier NMR. Để phân tích ^1H NMR, phần mềm ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Đôi khi các đỉnh proton rất yếu của nhóm hydroxyl, nhóm amino và tương tự không được mô tả.

MS (phổ khối) được đo bằng LC/MS (phổ khối sắc ký lỏng). Với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI (ion hóa tia điện), hoặc phương pháp APCI (ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển) được sử dụng. Dữ liệu biểu thị các dữ liệu này được dò. Mặc dù đỉnh ion phân tử thường được quan sát, đôi khi mảnh ion cũng được quan sát. Trong trường hợp là muối, đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh mảnh ion của dạng tự do thường được quan sát. Các đỉnh do nhiễu xạ bột tia X trong các ví dụ là các đỉnh đo được ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng Ultima IV (tập đoàn Rigaku Corporation, Nhật Bản) sử dụng bức xạ Cu K α làm nguồn bức xạ. Các điều kiện đo như sau.

Điện áp/Dòng điện: 40 kV/50 mA

Tốc độ quét: 6 độ/phút

Phạm vi quét 2 Theta: 2-35 độ

Độ kết tinh của nhiễu xạ bột tia X trong các ví dụ được tính toán bằng phương pháp Hermans.

Ví dụ 1

N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 3-brom-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Huyền phù chứa 60% natri hydrua (7,00g) trong THF (80ml) được bổ sung cis-4-isopropylxyclohexanol (19,91g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, 3-brom-2-(brommetyl)pyridin (17,56g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp

này được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,30g). MS, theo thực nghiệm: 312,2,314,2.

B) N-(2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin (3,0g), metansulfonamit (1,097g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,408g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,440g), xeri cacbonat (4,70g) và THF (40ml) được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,310g).

MS, theo thực nghiệm: 327,3.

C) N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (2,285g), platin oxit (0,079g), metanol (15ml) và axit axetic (15ml) được khuấy qua đêm trong môi trường hydro 0,6 MPa ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,630g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78-0,90(6H,m), 0,96-1,15(1H,m), 1,20-1,48(8H,m), 1,48-1,77(9H,m), 1,79-1,90(2H,m), 1,91-2,03(1H,m), 2,67(1H,td,J=11,8,2,8Hz), 2,86(1H,ddd,J=7,9,4,5,1,9Hz), 3,04(1H,dt,J=11,4,2,4Hz), 3,33(1H,dd,J=9,4,7,9Hz), 3,46(2H,dd,J=9,4,4,5Hz), 3,59(1H,brs), 5,36(1H,d,J=8,3Hz).

Ví dụ 2

(2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa axit (2S,3S)-2,3-bis((4-metylbenzoyl)oxy)sucxinic (579mg) trong etanol (4ml) được bổ sung dung dịch chứa N-(cis-2-(((cis-4-

isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (498mg) trong etanol (4ml) ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch này được để yên qua đêm. Chất rắn tạo thành được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng axetonitril để thu được chất rắn (270mg). Dung dịch chứa chất rắn thu được (100mg) và triethylamin (0,078ml) trong THF (2ml) được bổ sung etylisoxyanat (14,83mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (54mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86(6H,d,J=6,8Hz), 1,20-1,25(1H,m), 1,34-1,53(5H,m), 1,56-1,71(8H,m), 1,71-1,81(1H,m), 1,89(2H,d,J=13,4Hz), 2,82(1H,td,J=12,7,2,7Hz), 3,00(3H,s), 3,25(2H,qd,J=7,2,5,4Hz), 3,48-3,61(3H,m), 3,66-3,79(1H,m), 3,87(1H,dd,J=9,3,7,8Hz), 4,44-4,56(1H,m), 4,66(1H,t,J=4,9Hz), 5,73(1H,d,J=7,7Hz).

Ví dụ 3

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 3-brom-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-phenylxyclohexanol (50,8g) trong THF (300ml) được bổ sung 60% natri hydrua (17,29g) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(brommethyl)pyridin (72,3g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (84,43g).

MS, theo thực nghiệm: 346,0,348,0.

B) N-(2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin (38g) trong DME (450ml) được bổ sung di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (9,32g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (10,05g), xeri cacbonat (53,6g) và metansulfonamit (12,53g) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat.

Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được chất rắn màu cam nhạt, chất rắn này được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,19g).

MS, theo thực nghiệm: 361,2.

C) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamid

Hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)pyridin-3-yl)metansulfonamid (6,48g), rođi/cacbon 5% (7,40g), và dung dịch etanol/axit axetic (9:1) (222,22ml) được khuấy trong môi trường hydro trong 23,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất cặn thu được (6,80g) trong etyl axetat (48ml) được bổ sung dung dịch chứa axit (+)-mandelic (2,82g) trong etyl axetat (20ml) ở nhiệt độ 60°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Mầm tinh thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 50°C, và hỗn hợp này được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Muối được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat/IPE (2:3). Chất rắn được kết tinh lại từ dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat/axetonitrile (1:1). Tinh thể thu được được hòa tan trong dung dịch nước etyl axetat-kali cacbonat 10%, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,09g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,86(10H,m), 1,92-2,08(3H,m), 2,53(1H,tt,J=11,4,3,7Hz), 2,69(1H,td,J=11,6,2,8Hz), 2,86-2,94(1H,m), 2,98(3H,s), 3,02-3,12(1H,m), 3,32-3,42(1H,m), 3,51(1H,dd,J=9,3,4,4Hz), 3,57-3,68(2H,m), 5,38(1H,d,J=7,2Hz), 7,13-7,37(5H,m).

Ví dụ 4

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamid

Hỗn hợp phản ứng chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamid (220mg), pyridin (4ml), và anhydrit axetic (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel NH

(etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (249mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-2,65(15H,m), 2,94-3,16(4H,m), 3,43-5,20(7H,m), 5,31-6,22(1H,m), 7,13-7,36(5H,m).

Ví dụ 5

Metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat

Hỗn hợp phản ứng chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (58mg), trietylamin (0,044ml) trong THF (3ml) được bổ sung metyl cloformat (0,024ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (64mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,58(2H,m), 1,59-1,67(2H,m), 1,68-1,89(6H,m), 2,01-2,12(3H,m), 2,47-2,61(1H,m), 2,73-2,88(1H,m), 2,99(3H,s), 3,53-3,63(2H,m), 3,64-3,69(1H,m), 3,70-3,77(3H,m), 4,00-4,10(1H,m), 4,48-4,73(1H,m), 6,00(1H,brs), 7,14-7,26(3H,m), 7,27-7,35(2H,m).

Ví dụ 5A

Metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (1,09g) trong THF (25ml) được bổ sung metyl cloformat (337mg) và trietylamin (0,622ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua cuối tuần. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etanol nóng (3ml), và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi các tinh thể bắt đầu kết tủa, nước (3ml) được bổ sung vào dung dịch này và sau đó được khuấy qua đêm. Các tinh thể này được gom bằng cách lọc để thu được các tinh thể của hợp chất nêu ở đề mục (1,023g).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được được tạo ra bằng cách sử dụng Litima IV với bức xạ Cu K α .

Tinh thể thu được thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ (2θ) 8.8°, 11.0°, 13.4°, 15.3°, 17.6°, 19.2°, 20.4° và 23.4°.

Ví dụ 6

N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit axetat

A) 3-brom-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexanol (1,91g) trong THF (40ml) được làm lạnh xuống 0°C, natri hydrua 60% (0,720g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(brommetyl)pyridin (2,416g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,33g). MS, theo thực nghiệm: 382,0,384,0.

B) N-(2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (3,3g), metansulfonamit (0,985g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,440g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,395g), xeri cacbonat (4,22g) và DME (40ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 95°C trong môi trường nitơ trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,20g).

MS, theo thực nghiệm: 397,2.

C) N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit axetat

Hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (1,95g), rođi/cacbon 5% (2,025g), etanol (45ml) và axit axetic (5,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc, toluen được bổ sung vào chất lọc, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất

giảm. Chất cặn được rửa bằng IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5045g).

MS, theo thực nghiệm: 403,2.

Ví dụ 7

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit axetat (1,15g) được hòa tan trong etyl axetat và hỗn hợp này được kiềm hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Từ chất cặn (0,976g) phân tách được 295,5mg bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD (LF001), 50mmID×500mmL, do tập tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/diethylamin=700/300/1) và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (0,143g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,59(3H,m), 1,60-1,77(6H,m), 1,81-1,89(1H,m), 1,89-2,04(2H,m), 2,52(1H,tt,J=11,1,4,0Hz), 2,64-2,76(1H,m), 2,90(1H,ddd,J=8,1,4,4,1,9Hz), 2,94-3,01(3H,m), 3,07(1H,dt,J=11,5,2,4Hz), 3,30-3,42(1H,m), 3,46-3,55(1H,m), 3,56-3,67(2H,m), 3,71-3,79(1H,m), 5,35(1H,d,J=8,0Hz), 6,61(1H,tt,J=8,9,2,3Hz), 6,69-6,79(2H,m).

Ví dụ 8

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (200mg) và triethylamin (0,138ml) trong THF (5ml) được bổ sung axetyl clorua (0,068ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (218mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52(1H,brs), 1,58-1,88(7H,m), 1,97-2,25(6H,m), 2,44-2,66(1H,m), 2,92-3,14(4H,m), 3,39-3,75(4,5H,m), 3,84-4,08(1H,m), 4,38(0,5H,brs), 5,11(1H,brs), 5,24-6,18(1H,m), 6,62(1H,tt,J=9,0,2,3Hz), 6,76(2H,d,J=6,8Hz).

Ví dụ 9

N-((cis-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 8-(2,5-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en

Dung dịch hỗn hợp chứa axit (2,5-diflophenyl)boronic (4,11g), 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat (5g), natri cacbonat (7,35g), và lithi clorua (0,037g) trong DME (60ml)-nước (15,00ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,002g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,582g).

MS, theo thực nghiệm: 253,0.

B) 8-(2,5-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan

Dung dịch chứa 8-(2,5-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (800mg) trong etanol (15ml) được bổ sung paladi/cacbon 10% (337mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (754mg).

MS, theo thực nghiệm: 255,0.

C) 4-(2,5-diflophenyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa 8-(2,5-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (4,15g) trong axeton (30ml) được bổ sung 2mol/l axit clohydric (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân đoạn bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,32g).

MS, theo thực nghiệm: 211,0.

D) cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-(2,5-diflophenyl)xyclohexanon (3,32g) trong THF (150ml)

được bổ sung dung dịch THF lithi tri-(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (46,0ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt nước hydro peroxit 30% ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung theo thứ tự axeton (22ml), nước (52ml), nước hydro peroxit 30% (22ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,85g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31(1H,d,J=2,3Hz), 1,64-1,99(8H,m), 2,75-2,98(1H,m), 4,07-4,23(1H,m), 6,74-7,06(3H,m).

E) 3-brom-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexanol (2,85g) trong THF (60ml) được làm lạnh xuống 0°C, natri hydrua 60% (1,074g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(clometyl)pyridin (3,60g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,33g).

MS, theo thực nghiệm: 382,0,383,9.

F) N-(2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (4,33g), metansulfonamit (1,293g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,962g), và xeri cacbonat (5,54g) trong DME (65ml) được bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,037g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,95g).

MS, theo thực nghiệm: 397,1.

G) N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (3,76g) trong etanol (99ml) và axit axetic (11,00ml) được bổ sung rodi/carbon 5% (3,90g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 11 giờ. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau khi rửa bằng IPE-metanol, chất cặn được huyền phù trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và chất huyền phù này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,015g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44-1,65(7H,m), 1,69-1,82(3H,m), 2,02(3H,d,J=13,3Hz), 2,59-2,75(1H,m), 2,80-2,94(2H,m), 2,96-3,00(3H,m), 3,08(1H,dt,J=11,5,2,4Hz), 3,31-3,42(1H,m), 3,51(1H,dd,J=9,3,4,4Hz), 3,62(2H,d,J=2,7Hz), 5,37(1H,d,J=6,1Hz), 6,73-6,87(1H,m), 6,89-7,02(2H,m).

Ví dụ 10

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(LF001), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/diethylamin=700/300/1) và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (0,718g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,65(6H,m), 1,70-1,83(4H,m), 1,93-2,12(3H,m), 2,70(1H,td,J=11,6,2,8Hz), 2,80-2,95(2H,m), 2,98(3H,s), 3,09(1H,dt,J=11,5,2,2Hz), 3,30-3,43(1H,m), 3,48-3,55(1H,m), 3,59-3,70(2H,m), 5,30-5,60(1H,m), 6,76-6,87(1H,m), 6,88-7,04(2H,m).

Ví dụ 11

Metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (300mg) và

triethylamin (0,207ml) trong THF (5ml) được bổ sung methyl cloformat (0,115ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (329mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,56(1H,m), 1,59-1,91(8H,m), 2,03(1H,brs), 2,08(2H,brs), 2,70-2,95(2H,m), 3,01(3H,s), 3,53-3,71(3H,m), 3,73(3H,s), 3,84-4,08(2H,m), 4,63(1H,brs), 5,96(1H,brs), 6,77-6,88(1H,m), 6,89-7,06(2H,m).

Ví dụ 12

N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-(2,6-diflophenyl)xyclohexanon (2,71g) trong THF (120ml) được bổ sung dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (37,0ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C hơn 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt axeton, nước và nước hydro peroxit 30% ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,69g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40(1H,d,J=4,5Hz), 1,56-1,74(4H,m), 1,84-2,01(2H,m), 2,25(2H,d,J=14,0Hz), 3,02(1H,tt,J=12,6,3,3Hz), 4,13(1H,brs), 6,73-6,92(2H,m), 7,01-7,20(1H,m).

B) 3-brom-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexanol (2,69g) trong THF (60ml) được làm lạnh xuống 0°C, natri hydrua 60% (1,014g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(clometyl)pyridin (3,40g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,96g).

MS, theo thực nghiệm: 382,0,384,0.

C) N-(2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (3,96g), metansulfonamit (1,183g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,880g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,949g), xeri cacbonat (5,06g) và DME (60ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,76g).

MS, theo thực nghiệm: 397,1.

D) N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (3,76g), rođi/cacbon 5% (3,90g), etanol (99ml) và axit axetic (11,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 9 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng IPE. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và tiếp đó được trung hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,84g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40-1,80(8H,m), 1,92-2,22(5H,m), 2,71(1H,td,J=11,7,2,6Hz), 2,89-3,13(6H,m), 3,35-3,44(1H,m), 3,45-3,53(1H,m), 3,63(2H,brs), 5,40(1H,brs), 6,69-6,94(2H,m), 7,01-7,22(1H,m).

Ví dụ 13

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (1800mg) được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(LF001), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=800/200/1) và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu

được là hợp chất nêu ở đề mục (593,2mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51(4H,dd,J=9,8,4,2Hz), 1,65-1,82(4H,m), 1,93-2,28(5H,m), 2,71(1H,td,J=11,6,2,8Hz), 2,85-3,13(6H,m), 3,31-3,44(1H,m), 3,44-3,51(1H,m), 3,63(2H,brs), 5,40(1H,brs), 6,70-6,94(2H,m), 7,10(1H,tt,J=8,3,6,4Hz).

Ví dụ 14

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (51,9mg) trong pyridin (2,0ml) được bổ sung axetic anhydrit (0,036ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua trong 30 phút. Toluen được bổ sung vào hỗn hợp này, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,1mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,56-1,65(3H,m), 1,68-2,24(11H,m), 2,60-3,35(5H,m), 3,44-3,81(4H,m), 3,82-3,95(1H,m), 4,26-4,66(1H,m), 4,98-5,47(1H,m), 5,72(1H,d,J=8,3Hz), 6,82(2H,t,J=8,5Hz), 7,11(1H,tt,J=8,3,6,3Hz).

Ví dụ 15

N-(2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

A) 8-(3-flophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en

Dung dịch hỗn hợp chứa axit (3-flophenyl)boronic (7,28g), 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat (10g), natri cacbonat (7,35g), và lithi clorua (0,147g) trong DME (150ml)-nước (30,0ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,005g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,13g).

MS, theo thực nghiệm: 235,0.

B) 8-(3-flophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan

Dung dịch chứa 8-(3-flophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (2,40g) trong ethanol

(30ml) được bổ sung paladi/cacbon 10% (1,090g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 2 giờ. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,900g).

MS, theo thực nghiệm: 237,0.

C) 4-(3-flophenyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa 8-(3-flophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (3,96g) trong axeton (30ml) được bổ sung axit clohydric 6mol/l (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được bổ sung nước muối bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,01g).

MS, theo thực nghiệm: 193,1.

D) cis-4-(3-flophenyl)xyclohexanol

4-(3-flophenyl)xyclohexanon (380mg) trong THF (15ml) được bổ sung dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (3,95ml) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (325mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31(1H,s), 1,60-1,76(4H,m), 1,77-1,98(4H,m), 2,45-2,62(1H,m), 4,10-4,18(1H,m), 6,82-6,97(2H,m), 7,01(1H,d,J=7,6Hz), 7,18-7,26(1H,m).

E) 3-brom-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(3-flophenyl)xyclohexanol (1,0g) trong THF (20ml) được làm lạnh xuống 0°C , natri hydrua 60% (0,412g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(clometyl)pyridin (1,382g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và ở nhiệt độ 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat

khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,580g).

MS, theo thực nghiệm: 363,9,365,9.

F) N-(2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa 3-brom-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (1,15g), metansulfonamit (0,601g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,134g), và xeri cacbonat (2,057g) trong DME (20ml) được bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,289g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất lọc được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,100g).

MS, theo thực nghiệm: 379,0.

G) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa dung dịch chứa N-(2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (2,82g) trong etanol (40ml) và axit axetic (2,105ml) được bổ sung rođi/cacbon 5% (3,07g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro qua đêm. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, được chiết bằng etyl axetat, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(AF003), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=650/350/1) và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (1,040g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,76(10H,m), 1,92-2,07(3H,m), 2,54(1H,tt,J=11,4,4,0Hz), 2,69(1H,td,J=11,7,2,7Hz), 2,90(1H,ddd,J=8,0,4,3,2,1Hz), 2,97(3H,s), 3,07(1H,dt,J=11,5,2,4Hz), 3,29-3,42(1H,m), 3,49-3,54(1H,m), 3,56-3,66(2H,m), 5,38(1H,d,J=7,6Hz), 6,82-6,95(2H,m), 6,99(1H,d,J=7,6Hz), 7,18-7,26(1H,m).

Ví dụ 16

N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (60mg), trietylamin (0,043ml) trong THF (4ml) được bổ sung xyclopropanacacbonyl clorua (0,028ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (59,3mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,80(2H, dd, $J=7,8,3,6\text{Hz}$), 0,92-1,05(2H, m), 1,52(1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 1,59-2,25(12H, m), 2,54(1H, dt, $J=15,0,7,7\text{Hz}$), 2,92-3,20(4H, m), 3,43-3,73(3H, m), 4,00(1H, t, $J=9,1\text{Hz}$), 4,50(1H, brs), 4,65-5,23(1H, m), 5,42-6,37(1H, m), 6,81-6,97(2H, m), 7,01(1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,19-7,26(1H, m).

Ví dụ 17

N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 8-(2,3-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en

Dung dịch chứa 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat (20,0g) trong DME/nước (4:1) (250ml) được bổ sung axit 2,3-diflophenylboronic (16,45g), lithi clorua (1,0g), và natri cacbonat (29,8g). Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6,42g) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc qua xelit. Chất lọc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,0g).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,80(2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 2,38(2H, s), 2,50(2H, brs), 3,93(4H, s), 5,88(1H, s), 7,12-7,19(1H, m), 7,25-7,34(1H, m), 7,41(1H, t, $J=7,6\text{Hz}$).

B) 8-(2,3-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan

Dung dịch chứa 8-(2,3-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (10,0g) trong etanol (500ml) được khử khí bằng dòng argon trong 15 phút, và paladi/cacbon 10% (1g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất cặn được rửa bằng etanol. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,61-1,78(8H,m), 2,90-2,93(1H,m), 3,89(4H,s), 7,11-7,18(1H,m), 7,21(1H,m), 7,40(1H,t, $J=8,1\text{Hz}$).

C) 4-(2,3-diflophenyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa 8-(2,3-diflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (8,0g) trong THF/nước (1:1) (100ml) được bổ sung axit sulfuric đậm đặc (6,4ml) ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri cacbonat ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,0g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,87-1,98(2H,m), 2,03-2,07(2H,m), 2,26-2,29(2H,m), 2,59-2,67(2H,m), 3,35-3,44(1H,m), 7,14-7,22(1H,m), 7,25-7,31(1H,m), 7,41(1H,t, $J=7,7\text{Hz}$).

D) cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-(2,3-diflophenyl)xyclohexanon (3,0g) trong THF (20ml) được bổ sung dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (21,43ml) ở nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến 0°C , và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt lần lượt nước và dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,59(4H,m), 1,73-1,77(2H,m), 1,82-1,91(2H,m), 2,80-2,86(1H,m), 3,90-3,91(1H,m), 4,38-4,39(1H,m), 7,12-7,26(3H,m).

E) 3-brom-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexanol (1,3g) trong THF (5ml) được bổ sung natri hydra 60% (610mg) ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ dung dịch chứa 3-brom-2-(brommetyl)pyridin (2,31g) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được trung hòa

bằng axit clohydric 1mol/l và được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (810mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52-1,60(4H,m), 1,75-1,85(2H,m), 2,00-2,03(2H,m), 2,86-2,92(1H,m), 3,78(1H,s), 4,60(2H,s), 7,10-7,20(2H,m), 7,22-7,26(1H,m), 7,32-7,35(1H,m), 8,10(1H,dd, $J=8,1,1,1\text{Hz}$), 8,55(1H,dd, $J=4,5,1,2\text{Hz}$).

F) N-(2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (800mg) trong dioxan (5ml) được bổ sung metansulfonamit (345mg) và xeri cacbonat (1,02g). Hỗn hợp phản ứng được sục khí bằng dòng agon trong 20 phút, di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (178mg) và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (192mg) được bổ sung, và hỗn hợp này được bịt kín và được khuấy trong môi trường agon ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất cặn được rửa bằng etyl axetat. Chất lọc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (620mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,53-1,61(4H,m), 1,70-1,76(2H,m), 1,99-2,05(2H,m), 2,87-2,93(1H,m), 3,10(3H,s), 3,79(1H,brs), 4,75(2H,s), 7,10-7,15(2H,m), 7,22-7,24(1H,m), 7,37-7,41(1H,m), 7,79(1H,d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,37-8,38(1H,m), 9,11(1H,brs).

G) N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-(2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (600mg) trong metanol/axit axetic (10:1) (66ml) được bổ sung platin oxit (60mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro 40 psi trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất cặn được rửa bằng metanol. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được hòa tan trong etyl axetat và hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,38(1H,m), 1,50-1,56(5H,m), 1,68-1,98(7H,m), 2,54-2,57(1H,m), 2,84-2,90(3H,m), 2,93(3H,s), 3,36-3,40(2H,m), 3,51(1H,brs),

3,59(1H,brs), 6,72(1H,brs), 7,11-7,18(2H,m), 7,19-7,26(1H,m).

Ví dụ 18

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (3,5g) được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(LF001), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=700/100/1), và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (1,57g).

¹H NMR (300 MHz,CDCl₃)δ 1,48-1,64(6H,m), 1,70-1,86(3H,m), 2,69(1H,td,J=11,7,2,7Hz), 2,85-1,96(2H,m), 2,97-3,00(3H,m), 3,07(1H,dt,J=11,5,2,4Hz), 3,28-3,56(3H,m), 3,63(2H,d,J=2,7Hz), 5,38(1H,dt,J=8,3Hz), 6,90-7,06(3H,m).

Ví dụ 19

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (300mg) trong THF (15ml) được bổ sung axetyl clorua (0,079ml) và trietylamin (0,208ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa lần lượt bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (315mg).

¹H NMR (300 MHz,CDCl₃)δ 1,59-1,90(8H,m), 1,95-2,24(6H,m), 2,79-4,43(10H,m), 4,48-6,25(2H,m), 6,87-7,16(3H,m).

Ví dụ 20

Metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (50mg) trong THF (5ml) được bổ sung metyl cloformat (18mg) và trietylamin (38mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được

bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (52mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51-2,12(12H,m), 2,74-2,86(1H,m), 2,87-2,98(1H,m), 3,00(3H,s), 3,54-3,65(2H,m), 3,68(1H,t, $J=2,5\text{Hz}$), 3,72(3H,s), 3,90-4,07(2H,m), 4,64(1H,brs), 6,02(1H,brs), 6,86-7,16(3H,m).

Ví dụ 21

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 8-(2,3,6-triflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en

Dung dịch hỗn hợp chứa 8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (1g), 2-brom-1,3,4-triflobenzen (1,189g), và natri hydro cacbonat (0,631g) trong DME (15ml)-nước (3,00ml) được bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,275g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, và chất lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,970g).

MS, theo thực nghiệm: 271,0.

B) 8-(2,3,6-triflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan

Dung dịch chứa 8-(2,3,6-triflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (6,94g) trong etanol (60ml) được bổ sung paladi/cacbon 10% (2,73g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 7 giờ. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,23g).

MS, theo thực nghiệm: 273,0.

C) 4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexanon

Dung dịch hỗn hợp chứa 8-(2,3,6-triflophenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dexan (6,49g) trong axeton (100ml) và nước (20ml) được bổ sung axit clohydric 6mol/l (7,95ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp này, và

hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,24g).

MS, theo thực nghiệm: 229,1.

D) cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexanon (3,98g) trong THF (50ml) được bổ sung dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (22,67ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt nước hydro peroxit 30% ở nhiệt độ -78°C, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,66g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39(1H, d, J=3,0Hz), 1,54(1H, d, J=2,7Hz), 1,58-1,74(3H, m), 1,84-1,98(2H, m), 2,15-2,37(2H, m), 3,02(1H, tt, J=12,6, 3,3Hz), 4,11-4,19(1H, m), 6,76(1H, tdd, J=9,5, 4,2, 2,3Hz), 6,95(1H, qd, J=9,1, 4,9Hz).

E) 3-brom-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexanol (3,66g) trong THF (100ml) được làm lạnh xuống 0°C, 60% natri hydrua (1,272g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(clometyl)pyridin (4,92g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,73g).

MS, theo thực nghiệm: 401,0, 403,0.

F) N-(2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (4,0g), metansulfonamit (1,901g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,424g), và xeri cacbonat (6,51g) trong DME (100ml) được bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,915g) ở nhiệt độ

trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và chất lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,97g).

MS, theo thực nghiệm: 415,2.

G) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (3,95g) trong etanol (100ml) và axit axetic (11,11ml) được bổ sung rođi/cacbon 5% (3,92g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 6 giờ. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etyl axetat-hexan, và phần kết tủa tạo ra được gom bằng cách lọc. Chất kết tủa thu được được hòa tan trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(AF003), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=700/300/1), và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (1,02g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,39-1,85(12H,m), 1,89-2,04(2H,m), 2,06-2,24(2H,m), 2,70(1H,td,J=11,7,2,7Hz), 2,92(1H,ddd,J=8,2,4,4,2,1Hz), 3,00-3,14(2H,m), 3,33-3,43(1H,m), 3,45-3,55(1H,m), 3,63(2H,d,J=2,3Hz), 5,37(1H,brs), 6,68-6,80(1H,m), 6,94(1H,qd,J=9,1,4,9Hz).

Ví dụ 22

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (900mg) và trietylamin (0,893ml) trong THF (15ml) được bổ sung axetyl clorua (0,303ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm

bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (920mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,57(3H,m), 1,58-1,69(3H,m), 1,74-2,10(6H,m), 2,18(2H,s), 2,97-3,06(4H,m), 3,06-3,30(1H,m), 3,51-3,79(4H,m), 3,81-3,96(1H,m), 4,24-4,64(1H,m), 4,98-5,28(1H,m), 5,67(1H,d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,68-6,82(1H,m), 6,88-7,03(1H,m).

Ví dụ 23

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexanon (2,56g) trong THF (50ml) được bổ sung nhỏ giọt trên 4 phút ở nhiệt độ -78°C dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (13,74ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, và ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt axeton, nước và nước hydro peroxit 30% ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,13g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31(1H,d, $J=2,3\text{Hz}$), 1,58-1,79(4H,m), 1,83-2,01(4H,m), 2,95(1H,t, $J=11,2\text{Hz}$), 4,14-4,25(1H,m), 7,22-7,31(1H,m), 7,46-7,65(3H,m).

B) 3-brom-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexanol (9,36g) trong THF (150ml) được bổ sung dung dịch ete metyl tert-butyl kali hexametyl disilazit 1,0mol/l (57,5ml) ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(brommetyl)pyridin (19,26g), và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ, kali cacbonat (15,89g) và axit 2-mercaptoaxetic (5,32ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel NH và phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,87g).

MS, theo thực nghiệm: 414,1,416,1.

C) N-(2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (3,87g) trong DME (25ml) được bổ sung metansulfonamit (1,066g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,159g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,171g) và xeri cacbonat (4,57g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong môi trường nitơ qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,85g).

MS, theo thực nghiệm: 429,2.

D) N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (0,93g), rodi/cacbon 5% (0,893g), etanol (27ml) và axit axetic (3,00ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong 11 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng IPE, và được kết tinh lại từ etanol/hexan để thu được chất rắn màu trắng (361mg). Nước cái được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được chất rắn màu trắng (208mg). Chất rắn màu trắng thu được (361 mg và 208mg) được kết hợp, và được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(LF001), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=900/100/1), và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (0,257g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,51(2H, brs), 1,57-1,88(8H, m), 2,03(3H, d, J=13,0Hz), 2,71(1H, td, J=12,0,2,8Hz), 2,86-2,96(2H, m), 2,99(3H, s), 3,09(1H, d, J=11,0Hz), 3,39(1H, dd, J=9,3,7,8Hz), 3,54(1H, dd, J=9,5,4,5Hz), 3,60-3,69(2H, m), 5,35(1H, d, J=7,6Hz), 7,27-7,33(1H, m), 7,43-7,54(2H, m), 7,61(1H, s).

Ví dụ 24

N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (97,2mg) và trietylamin (0,094ml) trong THF (5ml) được bổ sung axetic anhydrit (0,042ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel và NH phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (87,8mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-2,31(14H,m), 2,50-3,22(5H,m), 3,31-3,79(3H,m), 3,84-4,06(1H,m), 4,30-4,65(1H,m), 5,17(1H,dt,J=9,0,4,4Hz), 5,63(1H,brs), 6,31(1H,d,J=7,6Hz), 7,20-7,29(1H,m), 7,47-7,64(3H,m).

Ví dụ 25

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-1-glycoloylpiperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (100,2mg) trong pyridin (2ml) được bổ sung 2-clo-2-oxoetyl axetat (51mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua ở nhiệt độ tương tự qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1mol/l ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong metanol (2ml), dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l (1,25ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (104mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,58-2,23(11H,m), 2,70-3,00(2H,m), 3,01(3H,s), 3,05-3,37(1H,m), 3,44-4,00(5H,m), 4,01-4,62(3H,m), 4,79-5,29(1H,m), 5,89(1H,d,J=7,95Hz),

6,81-7,15(3H,m).

Ví dụ 26

N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

A) 8-(2-metoxyphenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en

Dung dịch hỗn hợp chứa axit 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat (3,00g), (2-metoxyphenyl)boronic (2,37g), natri cacbonat (4,41g) và lithi clorua (22mg) trong DME (40ml)/nước (10ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (601mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,60g).

MS, theo thực nghiệm: 247,1.

B) 4-(2-metoxyphenyl)xyclohexanon

Dung dịch chứa 8-(2-metoxyphenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en (1,60g) trong etanol (25ml) được bổ sung paladi/cacbon 10% (346mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (áp suất thường) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa chất cặn trong axeton (15ml) được bổ sung axit clohydric 2mol/l (15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,02g).

MS, theo thực nghiệm: 205,1.

C) cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexanol

Trong môi trường nitơ, dung dịch chứa 4-(2-metoxyphenyl)xyclohexanon (1,00g) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch THF lithi tri(sec-butyl)borohydrua 1mol/l (6,4ml) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lần lượt nước và nước hydro peroxit 30% ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 5 phút

và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (893mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,36-1,59(4H,m), 1,66-1,87(4H,m), 2,80-2,95(1H,m), 3,76(3H,s), 3,86-3,94(1H,m), 4,22-4,39(1H,m), 6,76-7,00(2H,m), 7,04-7,27(2H,m).

D) 3-brom-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin

Dung dịch chứa cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexanol (889mg) trong THF (20ml) được bổ sung natri hydrua 60% (345mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 3-brom-2-(clometyl)pyridin (1,16g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (743mg).

MS, theo thực nghiệm: 376,0,378,0.

E) N-(2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa 3-brom-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin (740mg), metansulfonamit (224mg), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (100mg), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (90mg), xeri cacbonat (961mg) và DME (10ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (723mg).

MS, theo thực nghiệm: 391,2.

F) N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch hỗn hợp chứa N-(2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)pyridin-3-yl)metansulfonamit (669mg) trong etanol (9ml)/axit axetic (1ml) được bổ sung rodi/cacbon 5% (705mg), và hỗn hợp này được

khuấy trong môi trường hydro (áp suất thường) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Rodi/cacbon được lọc ra, toluen được bổ sung, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng diisopropyl ete, và chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa được bổ sung, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng NH phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (123mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,89(9H,m), 1,94-2,11(4H,m), 2,59-2,76(1H,m), 2,84-3,15(6H,m), 3,28-3,43(1H,m), 3,45-3,54(1H,m), 3,56-3,69(2H,m), 3,82(3H,s), 5,27-5,54(1H,m), 6,81-6,88(1H,m), 6,89-6,98(1H,m), 7,09-7,24(2H,m).

Ví dụ 27

N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (2,0g) được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK AD(AF003), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin=700/300/1), và phân đoạn có thời gian lưu ngắn hơn thu được là hợp chất nêu ở đề mục (783mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,83(9H,m), 1,90-2,10(4H,m), 2,62-2,76(1H,m), 2,86-3,13(6H,m), 3,32-3,42(1H,m), 3,46-3,55(1H,m), 3,56-3,68(2H,m), 3,82(3H,s), 5,30-5,51(1H,m), 6,82-6,88(1H,m), 6,88-6,97(1H,m), 7,10-7,24(2H,m).

Ví dụ 28

N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (200mg) và trietylamin (102mg) trong THF (5ml) được bổ sung xyclopropancacbonyl clorua (79mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (227mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,57-0,87(4H,m), 1,31-1,81(10H,m), 1,83-2,07(3H,m), 2,56-3,07(4H,m), 3,10-3,88(8H,m), 3,99-5,01(2H,m), 6,80-7,39(5H,m).

Ví dụ 29

Isopropyl cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat

A) tert-butyl 4-((3-bromopyridin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (9,63g) trong THF (100ml) được làm lạnh xuống 0°C , natri hydrua 60% (3,19g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa 3-brom-2-(brommethyl)pyridin (10,00g) trong THF (100ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường agon qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung nước ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,12g).

MS, theo thực nghiệm: 371,1,373,1.

B) tert-butyl 4-(((3-((dimethylsulfamoyl)amino)pyridin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch hỗn hợp chứa tert-butyl 4-((3-bromopyridin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat (5g), axit N,N-dimethylsulfuric diamit (2,007g), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,686g), và xeri cacbonat (6,58g) trong DME (50ml) được bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,617g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong môi trường agon trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng axit clohydric 1mol/l, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan, metanol/etyl axetat) và phép sắc ký silica gel NH (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,10g).

MS, theo thực nghiệm: 415,2.

C) tert-butyl 4-((cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)piperidin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch hỗn hợp chứa tert-butyl 4-((3-((dimethylsulfamoyl)amino)pyridin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat (4,00g) trong etanol (100ml) và axit axetic (10,00ml) được bổ sung rođi/cacbon 5% (3,97g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong môi trường hydro qua đêm. Dung dịch hỗn hợp này được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung ethyl axetat và hexan và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,870g).

MS, theo thực nghiệm: 421,2.

D) isopropyl cis-2-(((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((dimethylsulfamoyl)amino)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)piperidin-2-yl)metoxy)piperidin-1-carboxylat (100mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,164ml) trong THF (3ml) được bổ sung isopropyl cloformat (29,1mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 ngày. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (ethyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg).

MS, theo thực nghiệm: 407,2.

E) isopropyl cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)-2-((piperidin-4-yloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat hydroclorua

Isopropyl cis-2-(((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((dimethylsulfamoyl)amino)piperidin-1-carboxylat (120mg) được bổ sung dung dịch hydro clorua ethyl axetat 4mol/l (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung môi trong hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (106mg).

MS, theo thực nghiệm: 407,2.

F) isopropyl cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa isopropyl cis-3-((dimethylsulfamoyl)amino)-2-((piperidin-4-yloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat hydroclorua (106mg) và xeri cacbonat (235mg) trong NMP (2ml) được bổ sung 2-clopyrimidin (41,2mg), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được

làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (89mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24(3H,s), 1,26(3H,s), 1,42-1,58(2H,m), 1,60-1,66(1H,m), 1,67-1,79(2H,m), 1,88-2,00(2H,m), 2,00-2,11(1H,m), 2,69-2,78(1H,m), 2,80(6H,s), 3,35-3,54(3H,m), 3,62(1H,tt,J=8,2,3,9Hz), 3,70(1H,dd,J=9,7,4,4Hz), 3,96(2H,dd,J=9,8,8,3Hz), 4,26(2H,dt,J=13,3,5,1Hz), 4,46-4,69(1H,m), 4,93(1H,spt,J=6,2Hz), 5,51(1H,d,J=8,0Hz), 6,47(1H,t,J=4,7Hz), 8,29(2H,d,J=4,5Hz).

Ví dụ 30

(2R,3S)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa N-[cis-2-(4-phenyl-xyclohexyloxymetyl)-piperidin-3-yl]-metansulfonamit (280mg), trietylamin (0,319ml) trong THF (2ml) được bổ sung etylisoxyanat (81mg) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan). Hợp chất thu được được phân tách bằng HPLC (cột: CHIRALPAK IC(ME001), 50mmID×500mmL, do tập đoàn Daicel Corporation sản xuất, pha động: hexan/2-propanol =200/800), và phân đoạn có thời gian lưu dài hơn được gom dưới dạng hợp chất nêu ở đề mục (153mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14(3H,t,J=7,2Hz), 1,56-1,80(9H,m), 1,98-2,10(3H,m), 2,45-2,59(1H,m), 2,84(1H,qd,J=12,7,2,8Hz), 3,01(3H,s), 3,26(2H,qd,J=7,2,5,3Hz), 3,52-3,81(4H,m), 3,93(1H,dd,J=9,2,7,7Hz), 4,48-4,59(1H,m), 4,70(1H,t,J=5,1Hz), 5,74(1H,d,J=7,7Hz), 7,14-7,35(5H,m).

Ví dụ 31

N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (58mg), trietylamin (0,044ml) trong THF (3ml) được bổ sung xyclopropancacbonyl clorua (0,022ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước

muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (62mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,74-0,85(2H,m), 0,94-1,05(2H,m), 1,58-1,88(10H,m), 2,01-2,23(3H,m), 2,45-2,63(1H,m), 2,92-3,18(4H,m), 3,41-3,77(3H,m), 3,89-4,60(2H,m), 4,69-5,23(1H,m), 5,46-6,39(1H,m), 7,13-7,25(3H,m), 7,27-7,34(2H,m).

Ví dụ 32

Metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (51,2mg) và trietylamin (0,049ml) trong THF (2ml) được bổ sung metyl cloformat (0,018ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển khô chứa ống canxi clorua qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (56,3mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,55-1,89(9H,m), 1,97-2,19(3H,m), 2,80(1H,td, $J=13,3,3,0\text{Hz}$), 2,88-3,10(4H,m), 3,44-3,71(3H,m), 3,72-3,78(3H,m), 4,02(2H,t, $J=9,1\text{Hz}$), 4,67(1H,brs), 6,15(1H,brs), 7,19-7,31(1H,m), 7,47-7,67(3H,m).

Ví dụ 340

N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit

Hỗn hợp chứa N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (100,8mg) và pyridin (2,0ml) được bổ sung 2-clo-2-oxoetyl axetat (49,1mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ sung axit clohydric 1mol/l ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp chứa chất cặn và metanol (2,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1mol/l ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Nước được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (108,1mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,68(6H,m), 1,85-2,19(6H,m), 2,75-3,12(4H,m), 3,13-3,89(6H,m), 3,93-4,66(3H,m), 4,87-5,16(1H,m), 5,40(1H,d,J=8,7Hz), 6,66-6,83(1H,m), 6,96(1H,qd,J=9,1,4,9Hz).

Các hợp chất của các ví dụ 33-339 và 341-372 được điều chế theo các phương pháp điều chế nêu trên, phương pháp được trình bày trong các ví dụ, hoặc phương pháp tương tự. Các hợp chất ví dụ được điều chế được trình bày trong các bảng sau đây. Trong các bảng này, MS chỉ các giá trị đo được.

Bảng 1-1

Ví dụ số	Tên theo danh pháp quốc tế (IUPAC)	Cấu trúc	MS
1	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		333,2
2	(2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		404,2
3	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		367,1
4	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		409,2
5	metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)-piperidin-1-cacboxylat		425,1
6	N-(cis-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit axetat		403,2

Bảng 1-2

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
7	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
8	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,3
9	N-(cis-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
10	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
11	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		461,2
12	N-(cis-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2

Bảng 1-3

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
13	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
14	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,2
15	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		385,1
16	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		453,2
17	N-(cis-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,1
18	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2

Bảng 1-4

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
19	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,2
20	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		459,2
21	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		421,1
22	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		463,2
23	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		435,1
24	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		477,2

Bảng 1-5

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
25	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-1-glycoloylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		461,2
26	N-(cis-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		397,2
27	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		397,2
28	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2-metoxyphephenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		465,2
29	isopropyl cis-3-((dimetylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		485,2
30	(2R,3S)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxamit		438,3

Bảng 1-6

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
31	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		435,2
32	metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		493,2
33	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)ethanesulfonamit		389,2
34	N-(cis-1-benzoyl-2-(((cis-4-metylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)ethanesulfonamit		423,2
35	N-(cis-1-butyryl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
36	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		409,2

Bảng 1-7

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
37	cis-3-((ethylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-methylxyclohexyl)oxy)methyl)-N-phenylpiperidin-1-carboxamit		438,1
38	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(morpholin-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		446,2
39	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		430,2
40	cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-N,N-dimethyl-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamit		404,2
41	benzyl cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		465,1
42	ethyl cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		403,2

Bảng 1-8

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
43	phenyl cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		453,2
44	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(phenoxyacetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		467,2
45	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(methoxyacetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		405,2
46	N-(cis-1-(2-furoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		427,2
47	2-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl axetat		431,1
48	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(1,2-oxazol-5-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		426,2

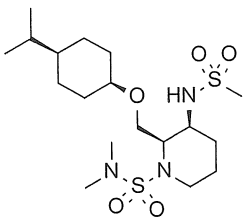
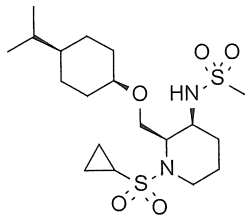
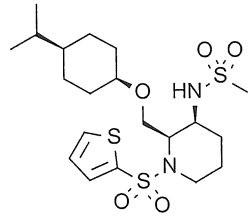
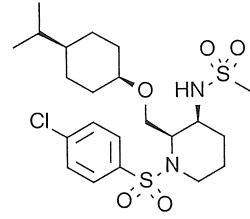
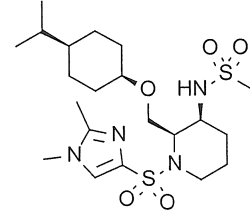
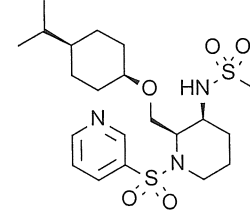
Bảng 1-9

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
49	N-(cis-1-(4-flobenzoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		453,1
50	N-(cis-1-(4-clobenzoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		469,1
51	N-(cis-1-(biphenyl-4-ylcacbonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		513,2
52	N-(cis-1-(2,2,3,3,4,4,4-heptaflobutanoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		527,1
53	N-(cis-1-(2,2-dimetylpropanoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		415,1
54	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(3-phenylpropanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		465,2

Bảng 1-10

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
55	metyl 4-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-yl)-4-oxobutanoate		447,2
56	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(2-thienylcarbonyl)piperidin-3-yl)metsulfonamit		441,1
57	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(pyridin-3-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metsulfonamit		438,2
58	N-(cis-1-isonicotinoyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metsulfonamit		438,1
59	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)metsulfonamit		441,3
60	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metsulfonamit		445,3

Bảng 1-11

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
61	cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-N,N-dimethyl-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-sulfonamit		438,1
62	N-(cis-1-(cyclopropylsulfonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		435,1
63	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(2-thienylsulfonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		477
64	N-(cis-1-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		505,1
65	N-(cis-1-((1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		491,2
66	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		474,2

Bảng 1-12

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
67	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		475,1
68	N-(cis-1-(3,4-dihydro-2H-chromen-6-ylsulfonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		527,2
69	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit ((2S,3S)-2,3-bis((4-methylbenzoyl)oxy)succinate		333,1
70	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		375,1
71	N-(cis-1-axetyl-2-(((1s,4s)-1,1'-bi(xyclohexyl)-4-yloxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		415,1
72	N-(cis-1-(3-hydroxypropanoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		405,2

Bảng 1-13

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
73	N-(cis-1-(3-hydroxy-3-metylbutanoyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		433,1
74	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(3-(metylsulfonyl)propanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		467,2
75	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(4-oxopentanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		429,1
76	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)propan-2-sulfonamit		403,1
77	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)propan-1-sulfonamit		403,2
78	N'-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit		404,2

Bảng 1-14

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
79	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-N'-etylsulfuric diamit		404,2
80	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-1,1,1-triflometansulfonamit		429,2
81	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-2-metylpropan-1-sulfonamit		417,2
82	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-1-phenylmetansulfonamit		451,2
83	N-(2-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)acetamit		432,1
84	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy)axetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		471,2

Bảng 1-15

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
85	N-(cis-1-(N,N-dimethyl-beta-alanyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		430,2
86	tert-butyl 3-(((cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-yl)carbonyl)azetidine-1-carboxylat		514,1
87	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(5-oxopropyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		444,2
88	N-(cis-1-(azetidin-3-ylcarbonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		416,2
89	N-(cis-1-((1-axetylazetidin-3-yl)carbonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		458,2
90	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-((1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		494,2

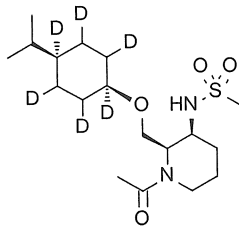
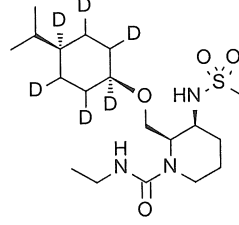
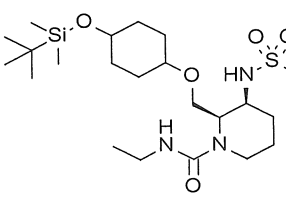
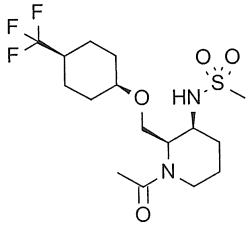
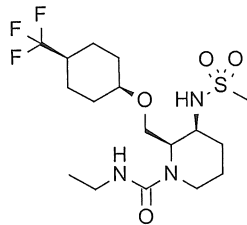
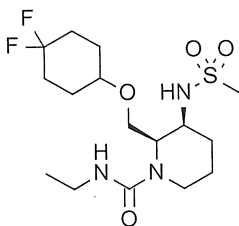
Bảng 1-16

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
91	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-((3-oxoxyclobutyl)carbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		427,1
92	N-((2R,3S)-1-((3-hydroxyxyclobutyl)carbonyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		431,2
93	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-((6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)acetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		467
94	N-(cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-((4-oxopyridazin-1(4H)-yl)acetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		469,2
95	N-(cis-1-acetyl-2-(((cis-4-(2-flopropan-2-yl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		391
96	cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-N-(2-metoxetyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		434,2

Bảng 1-17

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
97	cis-N-(2-hydroxyetyl)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		420,2
98	cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-1-cacboxamit		456
99	cis-N-xyclopropyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		416,2
100	cis-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)-N-propylpiperidin-1-cacboxamit		418,2
101	cis-N-isopropyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		418,2
102	(2R,3S)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)-N-metyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		390,2

Bảng 1-18

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
103	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropyl(1,2,3,4,5,6-d6)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		381,2
104	cis-N-etyl-2-(((cis-4-isopropyl(1,2,3,4,5,6-d6)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		410,3
105	cis-2-(((4-((tert-butyl(dimetyl)silyl)oxy)xyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		492,3
106	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(triflometyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		400,9
107	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(triflometyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		430
108	cis-2-(((4,4-difloxyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		398,1

Bảng 1-19

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
109	N,N-dimetyl-N'-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)sulfuric diamit		396,2
110	N-(cis-2-(((cis-4-(4-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		385
111	N'-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit		438,1
112	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(4-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		427,1
113	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxamit		410,1
114	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		381

Bảng 1-20

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
115	N-(cis-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		385
116	N-(cis-1-axetyl-2-(((1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		411,1
117	cis-N-etyl-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-(((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		456,1
118	cis-N-etyl-3-(((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		441,1
119	N-(cis-1-(metoxyaxetyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		439,1
120	N-(cis-1-(oxetan-3-ylcacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		451

Bảng 1-21

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
121	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		479,1
122	N-(cis-2-(((cis-4-methylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		305,1
123	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-phenylpiperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxamit		439,1
124	N-(cis-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		371,1
125	N-(cis-1-axetyl-2-(((4-metoxyxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		363,1
126	cis-N-etyl-2-(((4-metoxyxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		392,1

Bảng 1-22

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
127	N-(cis-1-axetyl-2-(((4-(1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		399
128	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-metylxclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		347,1
129	cis-N-etyl-2-(((cis-4-metylxclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		376,1
130	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((trans-3-phenylxclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxamit		410,1
131	N-(cis-1-axetyl-2-(((trans-3-phenylxclobutyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		381,1
132	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		413,1

Bảng 1-23

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
133	N-(cis-1-(N,N-dimethylglycyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		452,2
134	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		413,1
135	N-(cis-2-(((cis-4-(3,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
136	cis-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		474,1
137	cis-N-etyl-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		442,1
138	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(1H-pyrazol-1-ylaxetyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		475,1

Bảng 1-24

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
139	N-(cis-1-(difloaxetyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		443,2
140	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		442,1
141	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(3,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,1
142	N-(cis-2-(((cis-4-(2,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403
143	N-(cis-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		369
144	cis-2-(((cis-4-(3,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		474,1

Bảng 1-25

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
145	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,2
146	cis-2-(((cis-4-(2,4-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		474,1
147	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		427,2
148	(2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		456
149	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-((3S)-tetrahydrofuran-3-ylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		465,1
150	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-((3R)-tetrahydrofuran-3-ylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		465,1

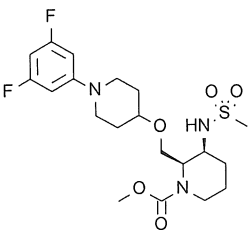
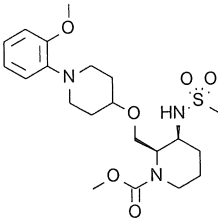
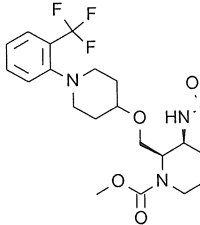
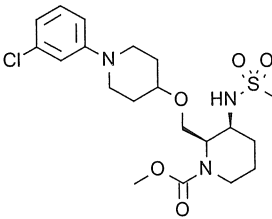
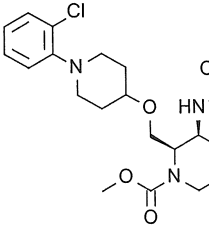
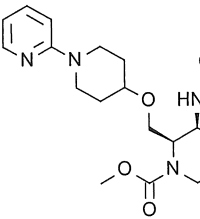
Bảng 1-26

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
151	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		428,1
152	N-(cis-1-(metylsulfonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		443,1
153	N-(cis-1-axetyl-2-(((4-(xyclopropylmetoxy)xyclohexyl)-oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		403,2
154	metyl cis-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		429,3
155	tert-butyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxylat		465,2
156	N-metyl-N-(2-(cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-yl)-2-oxoetyl)acetamit		480,3

Bảng 1-27

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
157	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(1,3-thiazol-2-yl)ethyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		492,2
158	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		413,2
159	cis-N-etyl-2-(((cis-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		442,2
160	metyl cis-2-(((1-(3-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		444,2
161	metyl cis-2-(((1-(4-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		444,2
162	metyl cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		444,2

Bảng 1-28

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
163	metyl cis-2-(((1-(3,5-diflophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		462,2
164	metyl cis-2-(((1-(2-metoxypheyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		456,1
165	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(2-(triflometyl)phenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		494,2
166	metyl cis-2-(((1-(3-clophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		460,3
167	metyl cis-2-(((1-(2-clophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		460,2
168	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		427,2

Bảng 1-29

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
169	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		433,1
170	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(1,3-thiazol-4-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		433,1
171	metyl cis-2-(((1-(4-metylpirimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat hydroclorua		442,2
172	metyl cis-2-(((1-(5-metylpirimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat hydroclorua		442,2
173	metyl cis-2-(((1-(4-metoxypirimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat hydroclorua		458,2
174	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		414,2

Bảng 1-30

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
175	N-(cis-1-axetyl-2-(((4-(diflometyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		383,1
176	N-(cis-1-((1-hydroxyxyclopropyl)cacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		451,1
177	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-pyruvoylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		435,1
178	metyl cis-2-(((4-metyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat hydroclorua		442,2
179	cis-N-(cyanometyl)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		447,1
180	N-((2R,3S)-1-(cyanoaxetyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		432,1

Bảng 1-31

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
181	N-((2R,3S)-1-((metylsulfonyl)axetyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		485,1
182	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-propionylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		423,2
183	N-((2R,3S)-1-(((2R)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)cacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		479,2
184	N-((2R,3S)-1-(((2S)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)cacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		479,2
185	N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		425,1
186	metyl cis-2-(((1-(2,6-diclophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		494

Bảng 1-32

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
187	N-((2R,3S)-1-((1-cyanoxypropyl)carbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metsulfonamid		460,3
188	N-((2R,3S)-1-((2S)-2-hydroxypropanoyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metsulfonamid		439,2
189	N-(cis-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metsulfonamid		453,2
190	methyl cis-2-(((1-(3-clopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		461,2
191	methyl-d3 (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat		428,3
192	cis-N-etyl-2-(((cis-3-(4-metylphenyl)xyclobutyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamid		424,2

Bảng 1-33

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
193	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		407,2
194	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxylat		395,1
195	cis-N-etyl-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		457,2
196	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		438,2
197	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-metylxclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		371,2
198	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,3

Bảng 1-34

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
199	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-phenylpiperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		426,2
200	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-florophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		441
201	N-(cis-2-(((1-(2-clophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		470,3
202	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((1-(5-flopyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		456,2
203	metyl cis-2-(((cis-3-(4-metylphenyl)xyclobutyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		409,1
204	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(3-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		477,2

Bảng 1-35

Vị dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
205	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		435,2
206	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-3-(4-metylphenyl)xyclobutyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		395,3
207	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(3-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		506,2
208	N-(cis-1-(xyclohexylcacbonyl)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		480,3
209	N-(cis-2-(((1-(2-clo-3-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		488,1
210	N-(cis-1-((4,4-dimetylxcyclohexyl)cacbonyl)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		508,3

Bảng 1-36

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
211	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((3,3-diflo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		474,2
212	N-(cis-2-(((1-(2-clo-5-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		488,1
213	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		471,2
214	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		471,2
215	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2,6-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		461,3
216	N-(cis-1-axetyl-2-(((4-flo-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,2

Bảng 1-37

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
217	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		445,2
218	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-glycoloylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		444,2
219	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-propionylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		442,2
220	N-(cis-1-(((1-floxypropyl)cacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		472,2
221	N-(cis-1-(((1S,2S)-2-floxypropyl)cacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		472,2
222	N-(cis-1-(((1R,2S)-2-floxypropyl)cacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		472,2

Bảng 1-38

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
223	N-(cis-1-(xyclobutylcacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		468,2
224	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-isobutyrylpiperidin-3-yl)metansulfonamit		456,3
225	N-(cis-1-((2,2-difloxypropyl)cacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		490,2
226	N-(cis-1-(xyclopropylaxetyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		468,2
227	N-(cis-1-butyryl-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		456,2
228	etyl cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		458,2

Bảng 1-39

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
229	N-(cis-1-(cyclopentylcarbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		482,2
230	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-1-(3-methylbutanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		470,2
231	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		498,2
232	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-1-(3-hydroxypropanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		458,2
233	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-1-((3-oxocyclobutyl)carbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		482,2
234	N-(cis-1-(3,3-dimethylbutanoyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		484,3

Bảng 1-40

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
235	N-(cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-1-(oxetan-3-ylcacbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		470,2
236	N-(cis-1-(xyclohexylcacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		496,3
237	isopropyl cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		472,2
238	N-(cis-1-((4,4-difloxyclohexyl)cacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		532,3
239	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2,3,5-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		421,2
240	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		427,1

Bảng 1-41

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
241	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		459,1
242	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3,5-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		469,1
243	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,3,5-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		463,1
244	metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2,3,5-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-1-cacboxylat		477,1
245	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2,3,5-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		489,1
246	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		454,2

Bảng 1-42

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
247	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((1-phenylpiperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		436,2
248	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-(4-(triflometyl)phenyl)-xyclobutyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		478,2
249	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		506,2
250	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2,3-diflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		471,2
251	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((4-(pyridin-2-yl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		436,2
252	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(3-cyanophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		434,1

Bảng 1-43

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
253	N-(cis-2-(((cis-4-(3-cyanophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		392,2
254	cis-2-(((cis-4-(3-cyanophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		463,2
255	isopropyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		456,2
256	isopropyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(quinazolin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		506,2
257	metyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-1-cacboxylat		477,1
258	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		489,1

Bảng 1-44

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
259	isopropyl cis-2-(((1-(1,3-benzothiazol-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		511,2
260	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-fluorophenyl)cyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		385,1
261	isopropyl cis-2-(((1-(isoquinolin-1-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		505,2
262	N-(cis-2-(((cis-4-(2-cyanophenyl)cyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		392,2
263	cis-2-(((cis-4-(2-cyanophenyl)cyclohexyl)oxy)methyl)-N-ethyl-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxamit		463,1
264	isopropyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-fluorophenyl)cyclohexyl)oxy)methyl)-3-((methylsulfonyl)amino)piperidin-1-carboxylat		471,2

Bảng 1-45

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
265	metyl cis-2-(((cis-4-(2-cyanophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		450,1
266	cis-2-(((cis-3-benzylxyclobutyl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		424,2
267	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		443,3
268	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		453,2
269	N-(cis-2-(((cis-4-(3-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		397,2
270	metyl cis-2-(((cis-4-(3-metoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		455,2

Bảng 1-46

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
271	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(3-metoxypheyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		439,2
272	xyclopropyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		469,2
273	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((3-phenoxyxylopentyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		427,1
274	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1r,4'r)-3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-xyclohexan]-4'-yloxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		453,1
275	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1s,4's)-3H-spiro[2-benzofuran-1,1'-xyclohexan]-4'-yloxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		453,1
276	2,2,2-trifloetyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		509,2

Bảng 1-47

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
277	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metoxypheyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		455,2
278	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-cyanophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		434,1
279	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)ethanesulfonamit		449,2
280	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((trans-3-phenoxyxyclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxylat		411,1
281	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((trans-3-phenoxyxyclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxamit		426,1
282	(2R,3S)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(triflometyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		506,2

Bảng 1-48

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
283	N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-cyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		493,2
284	1-metylcyclopropyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		468,2
285	cis-2-(((trans-3-benzylcyclobutyl)oxy)methyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		424,2
286	2,2,2-trifloetyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		496,1
287	1-metylcyclopropyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		454,2
288	2,2,2-trifloetyl cis-2-(((1-(2-fluorophenyl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		512,2

Bảng 1-49

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
289	2,2,2-trifloetyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-phenylpiperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		494,2
290	xyclopropyl cis-2-(((1-(2-flophenyl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		470,2
291	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-metoxypheyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		439,2
292	N-(cis-2-(((cis-4-(2-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		451,1
293	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		493,2
294	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(2-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		519,2

Bảng 1-50

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
295	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(2-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		522,2
296	N-(cis-2-(((cis-4-(3-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		451,1
297	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(3-(triflometoxy)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		493,2
298	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(3-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		507,2
299	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		519,1
300	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-(3-(triflometoxy)phenyl)-xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		522,2

Bảng 1-51

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
301	metyl cis-3-((etylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		439,2
302	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((3-phenoxyxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		427,2
303	etyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxylat		439,2
304	N-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(3-metoxiphyenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		465,2
305	2,2,2-trifloetyl (2R,3S)-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		496,2
306	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-1-(3,3,3-triflopropanoyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		477,2

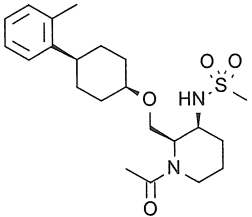
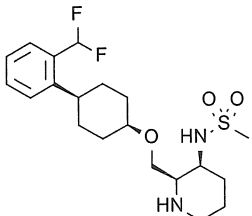
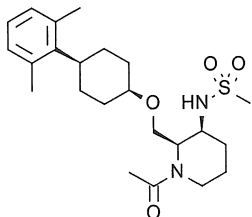
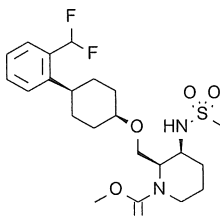
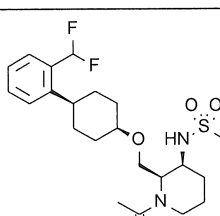
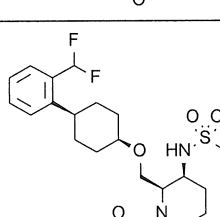
Bảng 1-52

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
307	isopropyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxylat		425,2
308	N-(cis-1-(xyclopropylaxetyl)-2-(((cis-3-phenylxyclobutyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		421,2
309	metyl (2R,3S)-3-((dimetylsulfamoyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		454,2
310	N'-((2R,3S)-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit		464,2
311	N-(cis-2-(((cis-4-(2-etylphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		395,3
312	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-etylphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-3-yl)metansulfonamit		437,2

Bảng 1-53

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
313	1,1,1-triflopropan-2-yl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		510,1
314	1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		564,1
315	2,2,2-trifloetyl cis-3-((dimetylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		525,2
316	1,1,1-triflopropan-2-yl cis-3-((dimetylsulfamoyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		539,2
317	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-3-phenoxyxyclobutyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		426,1
318	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-metylphenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		381,2

Bảng 1-54

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
319	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-methylphenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		423,2
320	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(diflormetyl)phenyl)xyclohexyl)-oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		417,1
321	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2,6-dimethylphenyl)xyclohexyl)oxy)-metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		437,2
322	metyl cis-2-(((cis-4-(2-(diflormetyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		473,1
323	N-((2R,3S)-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-(diflormetyl)phenyl)xyclohexyl)-oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		459,2
324	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(2-(diflormetyl)phenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		473,1

Bảng 1-55

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
325	N-(cis-2-(((4-(3,5-diflophenyl)-4-floxylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		421,2
326	N-(cis-2-(((cis-4-(pyrimidin-2-yl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		369,1
327	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((4-(3,5-diflophenyl)-4-floxylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		489,2
328	N-(cis-1-(xyclopropylcacbonyl)-2-(((cis-4-(pyrimidin-2-yl)xylohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		437,2
329	isopropyl cis-2-(((cis-2-metyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		470,2
330	isopropyl cis-2-(((trans-2-metyl-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		470,2

Bảng 1-56

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
331	metyl cis-2-(((trans-4-hydroxy-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		439,1
332	N-(cis-2-(((cis-4-(2-chlorophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		401,1
333	N-((2R,3S)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit (s)-mandelate		367,2
334	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-(2-chlorophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		443,2
335	metyl cis-2-(((cis-4-(2-chlorophenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		459,2
336	N-(cis-2-(((3-phenylxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		353,2

Bảng 1-57

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
337	N-(cis-1-axetyl-2-(((3-phenylxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		395,3
338	metyl cis-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((3-phenylxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		411,2
339	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((3-phenylxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		424,1
340	N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		479,2
341	isopropyl cis-2-(((trans-3-flo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		474,2
342	isopropyl cis-2-(((cis-3-flo-1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		474,2

Bảng 1-58

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
343	metyl cis-2-(((cis-4-(3-hydroxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		441,2
344	metyl cis-2-(((cis-4-(4-metoxoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		455,2
345	metyl cis-2-(((cis-4-(4-hydroxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		439,0
346	metyl cis-2-(((4-hydroxy-4-(2-metoxoxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		469,1
347	metyl cis-2-(((cis-4-(2-hydroxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		439,2
348	metyl (2R,3S)-2-(((cis-4-(4-hydroxyphenyl)xyclohexyl)oxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		439,1

Bảng 1-59

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
349	metyl cis-2-((1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yloxy)metyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxylat		405,1
350	cis-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((1S,2S)-2-phenoxyxyclopentyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		438,0
351	cis-2-(((3S)-1-benzoylpyrrolidin-3-yl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		453,3
352	cis-2-(((3R)-1-benzoylpyrrolidin-3-yl)oxy)metyl)-N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		451,0
353	N-(cis-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)xyclopropansulfonamit		393,2
354	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)xyclopropansulfonamit		435,1

Bảng 1-60

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
355	cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-N-etyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)-piperidin-1-cacboxamit		464,1
356	isopropyl cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		482,2
357	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)xyclopropansulfonamit		401,1
358	N-(cis-1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-3-yl)xyclohexansulfonamit		443,2
359	cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-N-metyl-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxamit		450,1
360	2,2,2-trifloetyl cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat		522,2

Bảng 1-61

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
361	1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		590,2
362	1,1,1-triflopropan-2-yl cis-3-((xyclopropylsulfonyl)amino)-2-(((1-(pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		536,3
363	N-(1-axetyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)(2,3,4,5,6-d5)piperidin-3-yl)metansulfonamit		380,2
364	etyl 3-((etylсульfonyl)amino)-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		417,2
365	etyl 3-((etylсульfonyl)amino)-2-(((cis-4-metylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat		391,2
366	N-(1-axetyl-2-(((cis-4-tert-butylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)ethanesulfonamit		403,1

Bảng 1-62

Ví dụ số	Tên IUPAC	Cấu trúc	MS
367	N-(2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		431,2
368	N-(2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-1-(oxetan-3-ylcarbonyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit		417,1
369	N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		404,2
370	N-etyl-3-((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxamit		438,2
371	trans-N-etyl-2-(((cis-4-(3-flophenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		456,0
372	trans-N-etyl-2-(((cis-4-(2-flophenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)-3-((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit		456,1

Ví dụ thử nghiệm 1: Tạo tế bào biểu hiện ổn định thụ thể orexin typ 2 ở người

Để thu được dòng tế bào biểu hiện ổn định thụ thể orexin typ 2 ở người, cDNA thụ thể orexin typ 2 của người được cấy vào vector plasmid pcDNA3,1(+) (Invitrogen), và DNA plasmid để biểu hiện thụ thể orexin typ 2 của người (pcDNA3,1(+)/hOX2R) được nhân bản. DNA plasmid được đưa vào tế bào CHO-dhfr bằng phương pháp xung điện, và thụ thể orexin typ 2 người biểu hiện các tế bào dòng vô tính thu được bằng phương pháp pha loãng tới hạn bằng cách sử dụng chất kháng thuốc G418 làm chất chỉ thị chọn lọc.

Ví dụ thử nghiệm 2-1: Xác định hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2

Các tế bào dhfr buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc (CHO) biểu hiện mạnh mẽ thụ thể orexin typ 2 ở người (hOX2R) được cấy vào từng lỗ của đĩa đáy trong màu đen (loại 384 lỗ) (Becton, Dickinson and Company) với 10.000 tế bào, và được nuôi cấy trong 16 giờ trong môi trường MEM-alpha (Nikken-Bio Co., Ltd.) chứa 100U/ml penixilin, 100µg/ml streptomycin, 0,5g/ml G418 (toàn bộ Invitrogen ở trên), và huyết thanh bào thai bê 10% (Thermo), trong các điều kiện ở nhiệt độ 37°C, CO₂ 5%. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy, 30µl chất đệm thử nghiệm 1 (anbumin huyết thanh bò 0,1% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1,25 mM probenecid, B2-Quencher 10%, 2,5µg/ml Fluo-4AM, 10 mM HEPES (DOJINDO)) được bổ sung, và các tế bào được ủ trong 60 phút trong điều kiện nhiệt độ 37°C, 5% CO₂. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimethyl sulfoxit đến nồng độ 10mM, và tiếp đó được pha loãng bằng chất đệm thử nghiệm 2 (20mM HEPES, dung dịch muối cân bằng Hanks (Invitrogen), anbumin huyết thanh bò 0,1%). Đối với phản ứng, dung dịch hợp chất thử nghiệm (10µl) được bổ sung bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa ảnh huỳnh quang TETRA TETRA (FLIPR TETRA; do công ty Molecular Devices sản xuất), giá trị phát huỳnh quang (chiều dài bước sóng kích thích 488nm, chiều dài bước sóng xác định 570nm) của từng lỗ được đo mỗi giây trong 1 phút, và hoạt tính chủ vận được xác định sử dụng diện tích của giá trị phát huỳnh quang làm chỉ số nồng độ Ca²⁺ nội bào. Hoạt tính chủ vận của hợp chất thử nghiệm được tính toán giả định rằng giá trị huỳnh quang của lỗ chỉ được bổ sung chất đệm pha loãng là 0% và giá trị huỳnh quang của lỗ được bổ sung 10nM chất đệm orexin B của người (PEPTIT INSTITUTE, INC.) là 100%. Các trị số hoạt tính chủ vận EC₅₀ và Emax của từng hợp chất được trình bày dưới đây. Như được sử dụng ở đây, các chỉ số Emax biểu thị giá trị ở nồng độ 30µM khi orexin B được chuyển thành chất chủ vận hoàn toàn (giá trị lớn nhất của hoạt tính chủ vận: 100%). Như thấy được rõ ràng từ các kết quả, hợp chất theo sáng chế thể hiện là có hoạt tính chủ vận trên hOX2R.

Bảng 2-1

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	1.9	99
3	540	96
4	44	106
5	2.2	98
7	250	100
8	5.6	96
10	220	113
11	2.0	114
13	130	115
14	6.6	105
15	280	105
16	0.84	99
18	520	96
19	12	102
20	3.4	100
21	200	108
22	5.3	98
23	1200	90
24	21	102
25	7.9	94
27	310	108
28	2.7	96
29	17	104
30	0.11	113
31	0.66	95
32	15	102
33	68	98
35	93	99
36	880	74
37	880	97
39	940	93
40	720	91
42	210	97
43	1100	93
44	1300	96
45	330	100
47	60	101
53	980	96
54	4100	88
55	140	97
60	140	101
62	2300	93

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
65	1300	95
66	3800	87
67	910	93
70	97	98
71	4300	83
72	89	96
73	560	92
74	750	89
75	220	88
76	300	103
77	1000	91
78	63	91
79	330	85
80	660	98
84	840	98
87	4900	82
90	2800	74
91	39	89
92	370	92
93	2300	84
95	4300	89
96	26	95
97	4.5	108
98	2.9	107
99	13	112
100	2.2	112
101	2.3	115
102	1.2	101
103	170	98
104	2.2	100
106	4800	89
107	120	75
109	480	102
111	13	97
112	420	94
113	59	93
114	3500	79
115	770	97
117	0.12	91
118	4.6	105
119	30	107
120	61	96

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
121	8.8	111
123	390	120
126	2600	85
128	2400	88
129	39	96
130	460	96
133	1000	97
136	0.22	102
137	240	101
138	22	94
139	31	103
140	390	92
141	460	95
142	4000	96
143	590	96
144	1.0	104
145	810	106
146	2.5	100
147	10	100
148	0.053	103
149	25	100
150	30	99
151	490	107
152	290	96
154	2400	94
155	1700	95
156	350	95
157	140	91
158	1600	83
159	140	96
165	3800	80
167	2400	83
176	45	98
177	190	96
179	0.31	100
180	17	106
181	240	89
182	2.3	92
183	40	94
184	9.3	93
185	21	98
186	3300	86

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
187	370	93
188	23	97
189	78	88
191	2.9	107
192	150	108
193	300	88
194	2400	81
195	250	102
196	30	104
197	100	90
198	56	92
200	2.2	95
201	2000	92
202	19	97
204	710	102
207	26	110
208	940	93
209	1900	89
210	3600	86
211	1100	94
212	2200	89
213	0.44	102
214	1.5	105
215	2.5	105
216	210	105
217	13	110
219	3000	91
221	1600	96
222	2100	102
223	1100	110
224	1700	90
225	1000	98
226	2200	86
227	2400	102
228	2100	89
229	1500	85
230	2600	80
233	5000	83
236	1800	86
237	490	90
238	2100	91
239	280	102

B

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
240	24	107
241	1.2	97
242	0.88	99
243	17	97
244	2.6	97
245	2.0	97
246	730	113
247	960	102
249	0.61	99
250	1.7	105
251	240	98
252	2900	93
254	88	105
255	8.1	102
257	2.6	97
258	0.72	101
260	550	99
262	2500	94
263	57	88
264	21	91
265	2300	94
266	3700	95
267	3.4	94
268	1.5	103
269	3000	95
270	80	102
271	650	104
272	28	96
274	260	118
275	3100	87
276	110	95
277	2.9	95
279	5.2	97
281	3300	81
282	0.55	93
283	8.9	95
284	260	95
286	130	93
287	150	99
290	3300	79
291	26	98
293	540	78

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
294	130	95
295	4.2	93
297	2100	76
298	280	92
299	95	90
300	9.7	94
301	21	105
303	15	102
304	23	105
305	53	106
306	13	101
307	1600	98
308	590	109
309	3.1	106
310	2.2	101
311	3200	98
312	32	98
313	270	95
315	170	103
316	330	91
318	1100	99
319	29	106
320	2000	74
321	2200	37
322	25	71
323	96	95
324	8.0	95
325	5000	75
327	2600	86
328	7100	72
329	22	93
331	1500	98
332	610	93
333	340	87
334	27	93
335	6.1	101
337	2400	88
338	490	83
339	11	101
340	2.5	109
341	13	103
342	30	104

Ví dụ thử nghiệm 2-2: Xác định hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2

Các tế bào CHO biểu hiện mạnh mẽ thụ thể OX2 ở người được bổ sung vào từng lỗ của đĩa đáy trong suốt màu đen 384 lỗ (BD Falcon) với nồng độ 7.500 tế bào/lỗ, và được nuôi cấy trong 1 ngày trong tủ ẩm CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy trong đĩa tế bào, chất đệm thử nghiệm A chứa chỉ số canxi (HBSS (Life Technologies), 20mM HEPES (Life Technologies), 0,1% BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5µg/ml Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25mM probenecid (DOJINDO Chemical)) được bổ sung 30µl/lỗ. Đĩa này được để yên trong 30 phút trong tủ ẩm CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C, và được để yên tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách pha loãng bằng chất đệm thử nghiệm B (HBSS, 20mM HEPES, 0,1 % BSA) được bổ sung 10µl/lỗ, và giá trị phát huỳnh quang được xác định bằng FDSSµCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) mỗi giây trong 1 phút, và sau đó mỗi 2 giây trong 1 phút 40 giây. Hoạt tính (%) của hợp chất thử nghiệm được tính toán giả định rằng sự thay đổi giá trị phát huỳnh quang khi DMSO được bổ sung thay cho hợp chất thử nghiệm là ức chế 0%, và sự thay đổi trong giá trị huỳnh quang khi OX-A được bổ sung ở nồng độ cuối 10nM là ức chế 100%.

Bảng 2-4

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
343	150	109
344	290	109
345	21	105
347	260	94
348	9.5	92
350	1600	116
353	1300	100
354	51	104
355	0.44	108
356	21	98
357	84	101
359	1.1	97
360	210	98
362	390	95

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác định hoạt động vận động ở chuột

Hoạt động vận động gia tăng là một trong các chỉ số của tác dụng kích thích cùng với sự gia tăng thời gian tỉnh táo, tăng nhiệt độ cơ thể, tăng cường các thông số hệ tim mạch và trương lực. Trong thí nghiệm thực nghiệm này, hiệu quả của tác dụng kích thích trong điều trị chứng ngủ rũ được xác định bằng cách xác định hoạt động vận động của chuột. Chuột đực C57BL/6J (6-10 tuần tuổi, CLEA Nhật Bản) được sử dụng để xác định hoạt động vận động (mỗi nhóm 8 con chuột), tia hồng ngoại được chiếu từ đỉnh lồng, và sử dụng thiết bị xác định hoạt động vận động (MDC system - Neurosciences Idea) có khả năng định lượng số lần các con chuột đi qua tia chiếu xạ. Cụ thể, chuột được đưa vào lồng có thiết bị và được cho thích nghi trong 4 giờ hoặc lâu hơn, và hợp chất thử nghiệm được tiêm vào màng bụng (liều: 30mg/kg trọng lượng cơ thể). Hoạt động vận động được xác định trong 2 giờ sau khi tiêm. Trong nhóm hợp chất thử nghiệm, dung dịch thu được bằng cách hòa tan hợp chất thử nghiệm trong dung môi (thành phần: DMSO 10%, Cremophor EL (tên thương mại) 10%, polyethylene glycol 400 20% (20% PEG400, 60% H₂O)) được sử dụng cho chuột. Mặt khác, trong nhóm đối chứng, chỉ cho chuột sử dụng dung môi không chứa hợp chất thử nghiệm nêu trên.

Các kết quả được trình bày trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm	Nhóm đối chứng	Ví dụ 2	Ví dụ 5	Ví dụ 340
Hoạt động vận động (số lần đếm) (trung bình $\pm$ sai số chuẩn trung bình, n=8)	372,00 $\pm$ 24,23	817,00 $\pm$ 67,88	1175,25 $\pm$ 61,97	979,25 $\pm$ 109,96

Như được thể hiện rõ ràng trong bảng 3, hợp chất theo sáng chế làm tăng hoạt động vận động ở chuột.

Tức là, hợp chất theo sáng chế có tác dụng làm thức tỉnh và chứng tỏ có hiệu quả trong điều trị chứng ngủ rũ.

Ví dụ bào chế 1 (sản xuất viên nang)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30 mg
2) Xenluloza tinh thể	10 mg
3) Lactoza	19 mg
4) Magiê stearat	1 mg

Tổng 60 mg

1), 2), 3) và 4) được trộn và được nhồi vào viên nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (sản xuất viên nén)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30 g
2) Lactoza	50 g
3) Tinh bột bắp	15 g
4) canxi cacboxymetylxenluloza	44 g
5) Magiê stearat	1 g
1000 viên nén	tổng 140 g

Tổng lượng 1), 2), 3) và 30g thành phần 4) được ngào trộn bằng nước, được làm khô trong chân không và được rây. Bột đã được rây được trộn với 14g thành phần 4) và 1g thành phần 5), và hỗn hợp này được dập bằng máy tạo viên nén. Bằng cách này, thu được 1000 viên nén, mỗi viên nén chứa 30mg hợp chất của ví dụ 1.

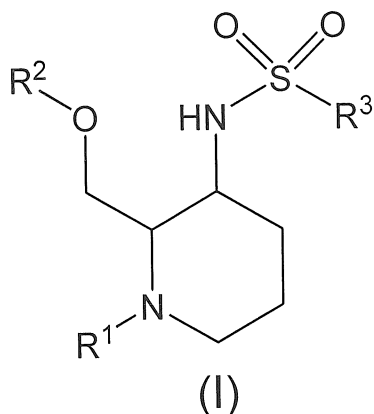
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2, và là hữu ích làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa chứng ngủ rũ.

Đơn này dựa trên đơn xin cấp bằng patent số 2016-019834 nộp tại Nhật Bản, nội dung của nó được bao gồm đầy đủ trong bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

R¹ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ:

(i) nguyên tử halogen, (ii) nhóm xyano, (iii) nhóm hydroxy, (iv) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, (v) nhóm C₁₋₆ alkoxy, (vi) nhóm C₆₋₁₄ aryl, (vii) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy, (viii) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyrimidinyl hoặc nhóm pyridazinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng nhóm oxo, (ix) nhóm pyrazolyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl, (x) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, (xi) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, (xii) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyloxy, (xiii) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, (xiv) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino, (xv) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylamino và (xvi) nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-cacbonyl)amino,

(3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C₁₋₆ alkyl,

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,

(5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,

(6) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,

(7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl,

(8) nhóm furylcacbonyl, nhóm thienylcacbonyl, nhóm pyrazolylcacbonyl, nhóm isoxazolylcacbonyl hoặc nhóm pyridylcacbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,

(9) nhóm azetidinylcacbonyl, nhóm oxetanylcacbonyl, nhóm pyrrolidinylcacbonyl, nhóm tetrahydrofuranylcacbonyl, nhóm tetrahydropyranylcacbonyl hoặc nhóm morpholinylcacbonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl và nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(10) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C₁₋₆ alkoxy,

(11) nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbamoyl,

(12) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbamoyl,

(13) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl,

(14) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylsulfonyl,

(15) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(16) nhóm thienylsulfonyl, nhóm pyrazolylsulfonyl, nhóm imidazolylsulfonyl, nhóm pyridylsulfonyl hoặc nhóm dihydrochromenylsulfonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl,

(17) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-sulfamoyl nhóm hoặc

(18) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-cacbonyl;

R² là nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm dioxanyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(1) đoteri,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm hydroxy,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₆₋₁₄ aryl,

(5) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(7) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử

halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,

(8) nhóm C_{6-14} aryloxy,

(9) nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyloxy,

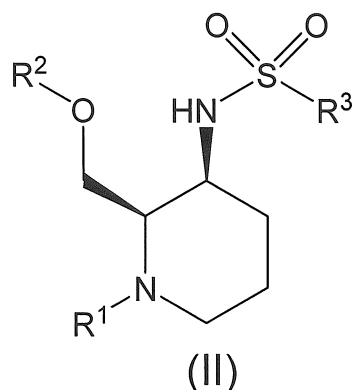
(10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl nhóm hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm C_{1-6} alkoxy, và

(11) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được định nghĩa ở điểm 1, hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(3) nhóm xyclopropanacacbonyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl hoặc

(5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

R^2 là:

(A) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl và

(2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₆ alkoxy hoặc

(B) nhóm piperidinyI tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm pyrimidinyl; và

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl hoặc nhóm di-C₁₋₆ alkylamino, hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là:

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,

(2) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl hoặc

(3) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbamoyl;

R² là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl và

(2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; và

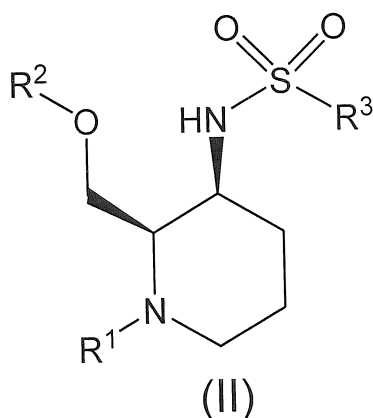
R³ nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là methyl (2R,3S)-3-(((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-1-cacboxylat hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-((2R,3S)-1-glycoloyl-2-(((cis-4-(2,3,6-triflophenyl)xyclohexyl)oxy)methyl)piperidin-3-yl)metansulfonamit hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (2R,3S)-N-etyl-2-(((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)methyl)-3-(((metylsulfonyl)amino)piperidin-1-cacboxamit hoặc muối của nó.

8. Thuốc chứa hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế được chọn từ:
 - (i) nguyên tử halogen, (ii) nhóm xyano, (iii) nhóm hydroxy, (iv) nhóm C_{3-10} xycloalkyl, (v) nhóm C_{1-6} alkoxy, (vi) nhóm C_{6-14} aryl, (vii) nhóm C_{6-14} aryloxy, (viii) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyrimidinyl hoặc nhóm pyridazinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng nhóm oxo, (ix) nhóm pyrazolyloxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl, (x) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, (xi) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, (xii) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyloxy, (xiii) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, (xiv) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, (xv) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylamino và (xvi) nhóm $(C_{1-6} \text{ alkyl})(C_{1-6} \text{ alkyl-cacbonyl})$ amino,
- (3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, nhóm oxo và nhóm C_{1-6} alkyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn từ đoteri, nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,
- (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl,
- (6) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,
- (7) nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl,
- (8) nhóm furylcacbonyl, nhóm thienylcabonyl, nhóm pyrazolylcabonyl, nhóm isoxazolylcabonyl hoặc nhóm pyridylcabonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl,
- (9) nhóm azetidinylcacbonyl, nhóm oxetanylcacbonyl, nhóm pyrrolidinylcabonyl, nhóm tetrahydrofuranlylcacbonyl, nhóm tetrahydropyranlylcacbonyl hoặc nhóm morpholinylcabonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm oxo, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl và nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl,
- (10) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy và nhóm C_{1-6} alkoxy,
- (11) nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-cacbamoyl,

- (12) nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbamoyl,
- (13) nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl,
- (14) nhóm C_{3-10} xycloalkylsulfonyl,
- (15) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (16) nhóm thienylsulfonyl, nhóm pyrazolylsulfonyl, nhóm imidazolylsulfonyl, nhóm pyridylsulfonyl hoặc nhóm dihydrochromenylsulfonyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl,
- (17) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl nhóm hoặc
- (18) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl-cacbonyl;

R^2 là nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny hoặc nhóm dioxany, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (1) đoteri,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm hydroxy,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{6-14} aryl,
- (5) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,
- (6) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng nhóm C_{3-10} xycloalkyl,
- (7) nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,
- (8) nhóm C_{6-14} aryloxy,
- (9) nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyloxy,
- (10) nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm benzothiazolyl nhóm hoặc nhóm isoquinolinyl, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl và nhóm C_{1-6} alkoxy, và
- (11) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc muối của nó.

9. Thuốc theo điểm 8, trong đó R^1 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,
- (3) nhóm xyclopropanacarbonyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl hoặc
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

R^2 là:

(A) nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl và
- (2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkoxy hoặc

(B) nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm pyrimidinyl; và

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm di- C_{1-6} alkylamino.

10. Thuốc theo điểm 8, trong đó R^1 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl hoặc
- (3) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbamoyl;

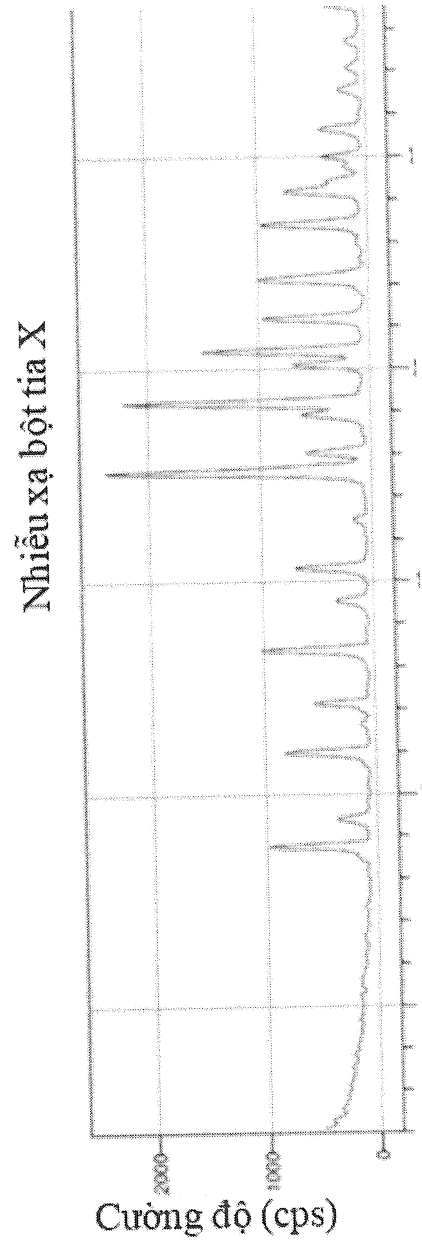
R^2 là nhóm xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl và
- (2) nhóm phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; và

R^3 nhóm C_{1-6} alkyl.

11. Thuốc theo điểm 8, trong đó hợp chất là metyl (2R,3S)-3-(((metylsulfonyl)amino)-2-(((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)metyl)piperidin-1-cacboxylat hoặc muối của nó.

12. Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 dùng để điều trị bệnh.

**Fig. 1**