(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) **1-0033691**

(51)[8] **C07D 403/04**; A61P 11/00; C07D 417/14; C07D 403/14; C07D 413/14; A61K 31/4178

(13) **B**

(21) 1-2018-05326
(22) 26/05/2017
(86) PCT/EP2017/062754 26/05/2017
(87) WO2017/207430 07/12/2017
(30) 16172196.4 31/05/2016 EP
(45) 25/10/2022 415
(43) 25/02/2019 371A
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italy
(72) SUTTON, Jonathan Mark (GB); HEALD, Robert Andrew (GB); JENNINGS, Andrew Stephen Robert (GB); CAPALDI, Carmelida (IT); ARMANI, Elisabetta (IT).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOLON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazolon có đặc tính ức chế elastaza của bạch cầu trung tính người. Các hợp chất này là hữu hiệu trong trị liệu. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazolon có đặc tính ức chế elastaza của bạch cầu trung tính người. Các hợp chất này là hữu hiệu trong trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Elastaza của bạch cầu trung tính người (Human neutrophil elastase - HNE) là serin proteinaza 32 kDa được tìm thấy trong các hạt bạch cầu trung tính bắt màu xanh lam. Elastaza có vai trò phá hủy một lượng lớn các protein nền ngoại bào, bao gồm fibronectin, laminin, proteoglycan, các collagen typ III và typ IV cũng như elastin (Bieth, G. in *Regulation of Matrix accumulation*, Mecham, R.P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306).

HNE từ lâu đã được coi là đóng vai trò quan trọng trong cân bằng nội môi nhờ việc sửa chữa và thải hồi các mô hư hỏng nhờ sự phá hủy protein cấu trúc mô. Nó cũng liên quan đến việc bảo vệ chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn bằng cách phá hủy cơ thể vi khuẩn. Ngoài các tác dụng của nó đối với mô nền, HNE liên quan đến việc điều hòa tăng sự biểu hiện của gen IL-8 và cũng gây ra sự giải phóng IL-8 từ tế bào biểu mô của phổi. Trong các mô hình động vật mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính gây ra do tiếp xúc với khói thuốc, cả chất ức chế phân tử nhỏ và chất ức chế protein của HNE đều ức chế đáp ứng viêm và gây ra khí thũng phổi (Wright, J.L. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, *166*, 954-960; Churg, A. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, *168*, 199-207). Vì vậy, HNE có thể vừa đóng vai trò phá hủy nền vừa đóng vai trò trong việc khuếch đại đáp ứng viêm ở các bệnh đường hô hấp mạn tính mà ở đó sự tràn vào của bạch cầu trung tính là một dấu hiệu đặc trưng. Thực vậy, HNE được tin là đóng vai trò trong một số bệnh phổi, bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), xơ nang (cystic fibrosis - CF), hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), khí thũng phổi, viêm phổi và xơ hóa phổi. Nó cũng tham gia vào một số bệnh tim mạch trong đó bao gồm sự thay đổi cấu

trúc mô, chẳng hạn, trong suy tim và sự tạo thành thương tổn mô do thiếu máu cục bộ sau nhồi máu cơ tim cấp tính.

COPD là thuật ngữ nói chung bao gồm ba tình trạng bệnh lý khác nhau, cả ba đều góp phần hạn chế dòng khí: viêm phế quản mạn tính, khí thũng và đường dẫn khí nhỏ. Thông thường cả ba tình trạng bệnh lý này sẽ tồn tại ở các mức độ khác nhau ở bệnh nhân mắc COPD, và cả ba tình trạng bệnh lý này có thể là do sự viêm qua trung gian bạch cầu trung tính, như được xác nhận bởi sự gia tăng số lượng bạch cầu trung tính quan sát được ở dịch rửa phế quản-phế nang (bronchoalveolar leakage - BAL) của bệnh nhân COPD (Thompson, A.B.; Daughton, D.; et al. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1989, *140*, 1527-1537).

Yếu tố quyết định gây bệnh chính ở COPD trong một thời gian dài đã được xem là sự cân bằng proteaza-antiproteaza (còn được biết đến như là "giả thuyết elastaza:antielastaza"), trong đó sự mất cân bằng của HNE và antiproteaza nội sinh như α1-antitrypsin (α_1-AT), chất ức chế proteaza bạch cầu kích thích bài tiết (secretory leukocyte protease inhibitor - SLPI) và pre-elafin dẫn đến các rối loạn gây viêm khác nhau của COPD. Các cá nhân có sự thiếu hụt chất ức chế proteaza α1-antitrypsin do di truyền mắc bệnh khí thũng có mức độ nghiêm trọng gia tăng theo thời gian (Laurrell, C.B.; Erikkson, S *Scand. J. Clin. Invest*. 1963 *15*, 132-140). Vì vậy, sự dư thừa HNE là tiêu cực, dẫn đến sự phá vỡ hình thái học của phổi cùng với sự mất đàn hồi và phá hủy của các bộ phận đi kèm với túi phổi của đường dẫn khí ở phổi (khí thũng) trong khi làm tăng đáng kể khả năng thấm của vi mạch và tăng tiết dịch nhầy (viêm phế quản mạn tính).

Cho đến nay, một số chất ức chế bạch cầu trung tính ở người đã được bộc lộ. Cụ thể, WO2011/110858, WO2011/110859, WO 2014/095700 và WO 2015/091281 mô tả dẫn xuất pyrimidin có đặc tính ức chế elastaza của bạch cầu trung tính người.

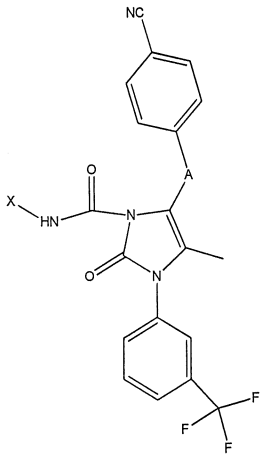
Mặc dù cho đến nay một số chất ức chế HNE đã được bộc lộ như đã báo cáo trên đây, vẫn cần có các chất ức chế HNE khác nữa. Đặc biệt là, vẫn cần có các chất ức chế HNE khác có hiệu lực cao đối với sự ức chế enzym HNE. Việc nhận biết các chất ức chế HNE khác có hiệu lực cao đối với sự ức chế enzym HNE

và các chất ức chế mà sẽ thể hiện profin khả năng phát triển thích hợp để dùng làm phương pháp điều trị xông hít là đặc biệt có lợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

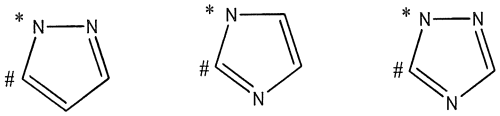
Sáng chế đáp ứng được các nhu cầu nêu trên.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó:

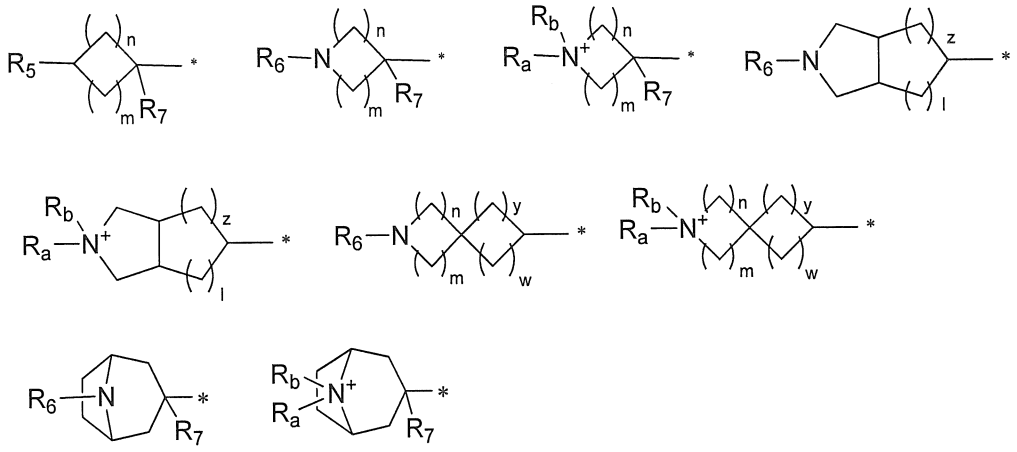

(I)

trong đó:

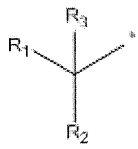
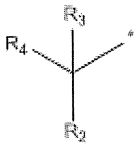
A được chọn từ nhóm gồm:



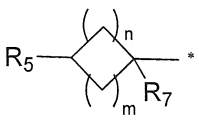
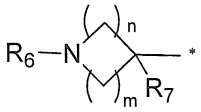
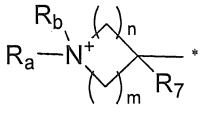
X được chọn từ nhóm gồm:



hoặc được chọn từ nhóm gồm:


và


R_1 được chọn từ nhóm gồm:

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

t bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

w là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

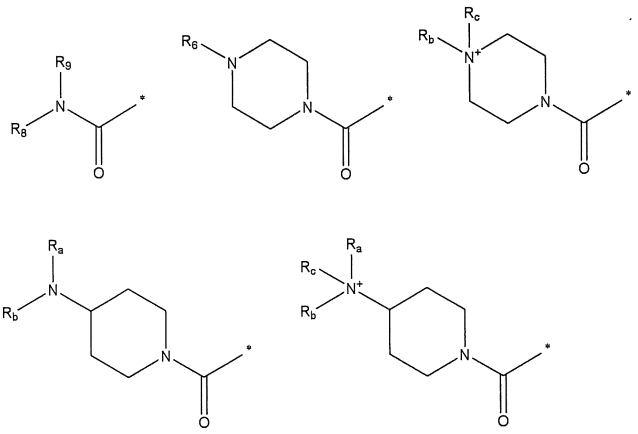
z bằng 0 hoặc 1;

l bằng 0 hoặc 1;

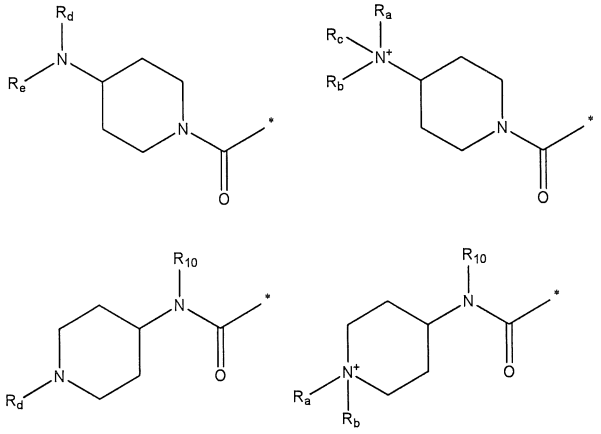
R_2 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc R_2 và R_3 có thể cùng nhau tạo thành xycloalkyl;

R_4 được chọn từ nhóm gồm -arylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -arylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và heteroaryl, trong đó bất kỳ trong số arylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -arylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và heteroaryl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -(C_1-C_4)alkyl hoặc R_4 được chọn từ nhóm gồm:



R_5 được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-NH- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$(CH_2)_t$-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-N^+ $R_aR_bR_c$, hoặc được chọn từ nhóm gồm:



R_6 được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylen-OCO-, $CF_3C(O)$-, aryl-(C_1-C_4)alkylen, (C_1-C_4)alkyl-OC(O)- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ -C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$;

R_a là -(C_1-C_4)alkyl;

R_b là -(C_1-C_4)alkyl;

R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, aryl-(C_1-C_4)alkylen và heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen, trong đó heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen đã nêu có thể tùy ý được thế bằng

một hoặc nhiều nhóm -(C_1-C_4)alkyl;

R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_e là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_7 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_8 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_9 được chọn từ nhóm gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e và (C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$;

R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

trong đó bất kỳ trong số heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl và aryl-(C_1-C_4)alkylen này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và OR_7 và trong đó nguyên tử nitơ trong các nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl có thể là bậc bốn.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế ở dạng muối, đặc biệt là muối dược dụng, N-oxit, hydrat, solvat và dạng đa hình của nó. Bất cứ sự viện dẫn nào đến hợp chất được nêu ở đây, hoặc viện dẫn đến "hợp chất theo sáng chế", "hợp chất có công thức (I)", và các hợp chất tương tự bao gồm các hợp chất mà dù có ở dạng muối, N-oxit, hydrat, solvat hoặc đa hình hay không.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh trong đó có liên quan đến HNE, ví dụ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), giãn phế quản, viêm phế quản mạn tính, xơ hóa phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), khí thũng phổi, khí thũng do hút thuốc và xơ nang.

Vì vậy, một khía cạnh khác của sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó có liên quan đến HNE.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ

Thuật ngữ "(C_a-C_b)alkyl" trong đó a và b là các số nguyên dùng để chỉ gốc

alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ a đến b nguyên tử cacbon. Vì vậy khi a bằng 1 và b bằng 6, ví dụ, thuật ngữ này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl và n-hexyl.

Thuật ngữ "(C_a-C_b) xycloalkyl", trong đó a và b là các số nguyên, dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon bão hòa một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa từ a đến b nguyên tử cacbon vòng, nếu thích hợp. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl, adamantyl.

Thuật ngữ "dị vòng" dùng để chỉ gốc bão hòa một vòng, hai vòng hoặc ba vòng không thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, N và O. Trong trường hợp hệ dị vòng hai vòng, được bao hàm trong phạm vi của thuật ngữ này là các hệ hai vòng được ngưng tụ, được nối spiro với nhau và được nối cầu, ví dụ như vòng quinuclidin. Cụ thể, thuật ngữ "C_a-$C_b$heteroxycloalkyl" dùng để chỉ nhóm (C_a-C_b)xycloalkyl một vòng, trong đó trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon thuộc vòng được thay bằng nguyên tử khác loại (chẳng hạn N, NH, S hoặc O). Ví dụ về (C_a-C_b)heteroxycloalkyl bao gồm pyrolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl.

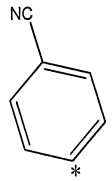
Tương tự, cụm từ "heteroxycloalkylen" dùng để chỉ gốc dị vòng hóa trị hai như được xác định ở trên. Cụ thể, cụm từ "(C_a-C_b)heteroxycloalkylen" dùng để chỉ gốc (C_a-C_b)heteroxycloalkyl hóa trị hai (ví dụ như pyrolidinen) trong đó "nhóm (C_a-C_b)heteroxycloalkyl là như được xác định ở trên.

Cụm từ "heteroaryl" dùng để chỉ các hệ vòng một hoặc hai vòng có 5 đến 11 nguyên tử vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại (chẳng hạn N, NH, S hoặc O).

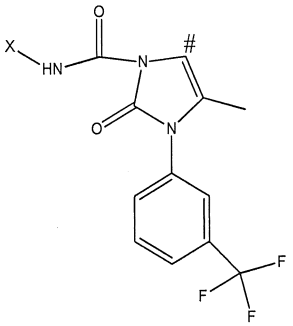
Ví dụ về hệ một vòng heteroaryl có 5,6 cạnh thích hợp bao gồm, chẳng hạn các gốc thiophen, pyrol, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin và furan và các gốc tương tự.

Ví dụ về hệ vòng heteroaryl hai vòng thích hợp bao gồm các gốc quinolon, isoquinolin, indol, isoindol, indolizin, benzimidazol, azabenzimidazol, benzoxazol và benzothiazol và các gốc tương tự.

Trong toàn bộ bản mô tả này, việc sử dụng dấu hoa thị "*" và "#" trong phần định nghĩa của công thức cấu tạo, dùng để chỉ điểm gắn của các nhóm gốc với phần còn lại của phân tử. Cụ thể, nguyên tử nitơ được biểu thị với * ở nhóm **A** được liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon của đoạn



cũng được biểu thị với *, và nguyên tử cacbon được biểu thị với # ở nhóm **A** được liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon của đoạn



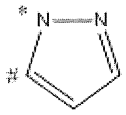
cũng được biểu thị với #.

Thuật ngữ "các muối dược dụng" đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển bất kì nhóm axit hoặc bazơ tự do nào, nếu có, thành muối cộng tương ứng với bất kì bazơ hoặc axit thường được dự định là dược dụng.

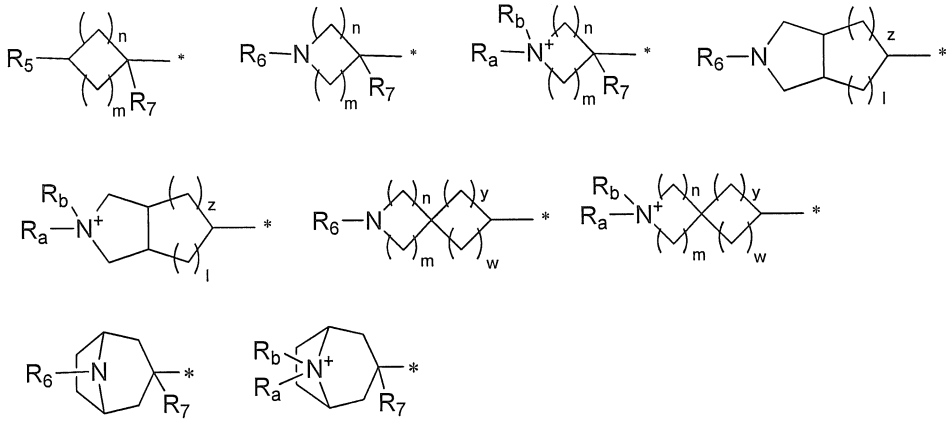
Khi hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm lập thể, chúng có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều hơn hai tâm lập thể, chúng còn có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân như vậy và các hỗn hợp của chúng trong bất kì phần nào là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu rằng tất cả các phương án hoặc các nhóm được ưu tiên được mô tả dưới đây đối với các hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với nhau một cách thích hợp.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), **A** là

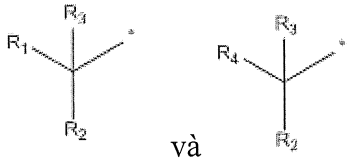


Theo một phương án khác, **X** được chọn từ nhóm gồm:



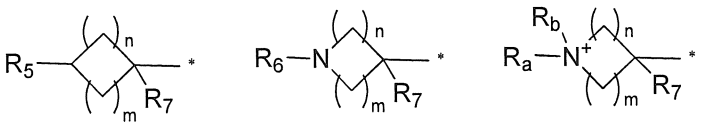
trong đó **n** bằng 1, 2 hoặc 3, **m** bằng 0, 1 hoặc 2, **z** bằng 0 hoặc 1, **l** bằng 0 hoặc 1, **y** bằng 1 hoặc 2, **w** bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, **X** được chọn từ nhóm gồm:



và

Theo một phương án khác, R_1 được chọn từ nhóm gồm:



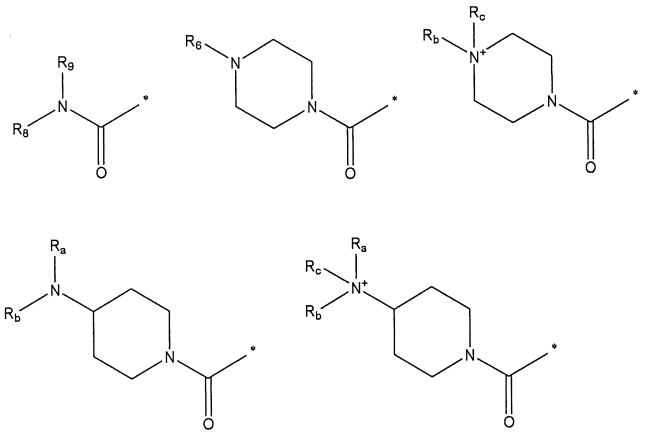
n bằng 1, 2 hoặc 3; **m** bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, R_2 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

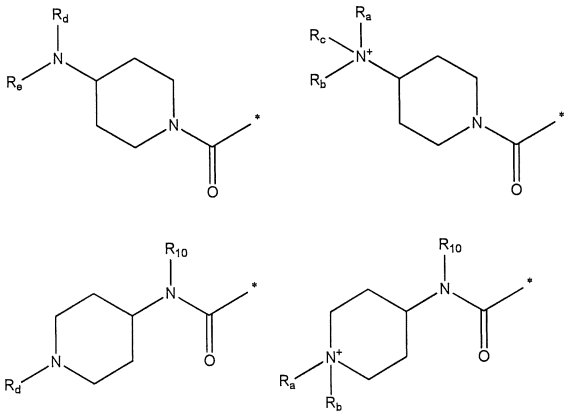
Theo một phương án khác, R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh hoặc R_2 và R_3 có thể cùng nhau tạo thành xycloalkyl.

Theo một phương án khác, R_4 được chọn từ nhóm gồm -arylen-(C_1-C_4)-alkylen-NR_dR_e, -arylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và heteroaryl hoặc được chọn từ nhóm gồm:



Theo một phương án khác R_5 được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-NH- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$(CH_2)_t$-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-N^+ $R_aR_bR_c$, hoặc được chọn từ nhóm gồm:



Theo một phương án khác, R_6 được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylen-OCO-, $CF_3C(O)$-, aryl-(C_1-C_4)alkylen, (C_1-C_4)alkyl-OC(O)- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -

C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)-N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$.

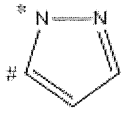
Theo một phương án khác, $\mathbf{R_a}$ và $\mathbf{R_b}$ độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, $\mathbf{R_c}$ được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, aryl-(C_1-C_4)alkylen và heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen, trong đó heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, $\mathbf{R_d}$ và $\mathbf{R_e}$ độc lập là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

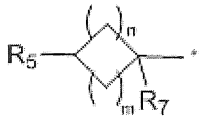
Theo một phương án khác, $\mathbf{R_7}$ và $\mathbf{R_8}$ độc lập là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; $\mathbf{R_9}$ được chọn từ nhóm gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e và (C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$; $\mathbf{R_{10}}$ là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl và aryl-(C_1-C_4)alkylen bất kỳ có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và OR_7 và trong đó nguyên tử nitơ trong các nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl có thể là bậc bốn.

Theo một phương án khác, **A** là

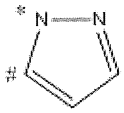


X là

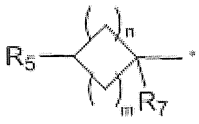


n bằng 2 hoặc 3; **m** bằng 0 hoặc 2; $\mathbf{R_7}$ là –H; $\mathbf{R_5}$ được chọn từ aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, mạch thẳng hoặc mạch nhánh (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-NH, C(O)O(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ - trong đó **t** bằng 0 hoặc 1, $\mathbf{R_a}$ và $\mathbf{R_b}$ độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, $\mathbf{R_c}$ được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen và aryl-(C_1-C_4)alkylen, $\mathbf{R_d}$ và $\mathbf{R_e}$ độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, $\mathbf{R_{10}}$ là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

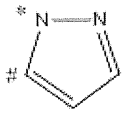


X là

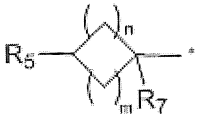


n bằng 1 hoặc 2; **m** bằng 1 hoặc 2; R_7 là –H; R_5 là $-(CH_2)_t-N^+R_aR_bR_c$, trong đó **t** bằng 0 hoặc 1, R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen và aryl-(C_1-C_4)alkylen.

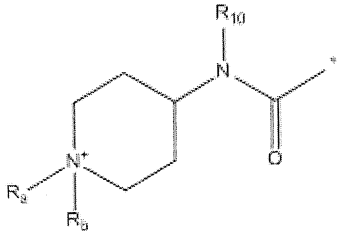
Theo một phương án khác, **A** là



X là

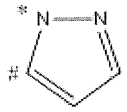


n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H; R_5 là

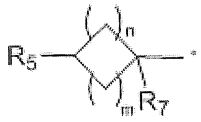


R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

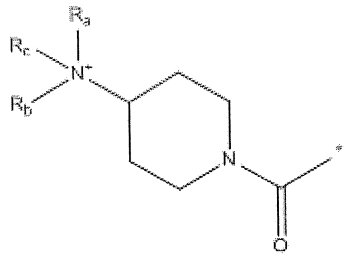
Theo một phương án khác, **A** là



X là

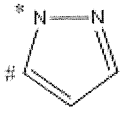


n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H; R_5 là

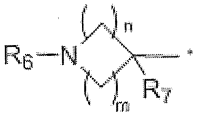


R_a, R_b và R_c độc lập là -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

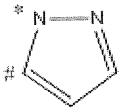


X là

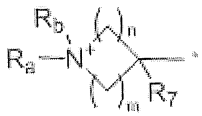


n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_6 được chọn từ aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, aryl-(C_1-C_4)alkylen-OCO-, $CF_3C(O)$-, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, và -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ trong đó R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_e là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl, R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl; R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là



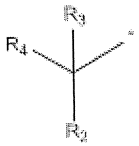
X là



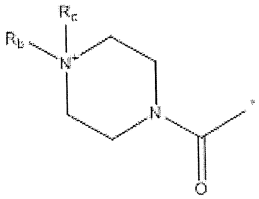
n bằng 1 hoặc 2; **m** bằng 2; R_7 là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

X là



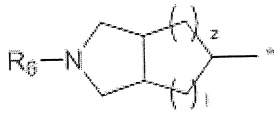
R_2 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; R_4 là



trong đó R_b là -(C_1-C_4)alkyl và R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl và aryl-(C_1-C_4)alkylen.

Theo một phương án khác, **A** là

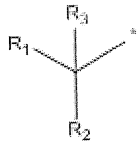
X là



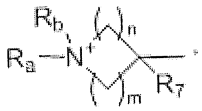
z bằng 0 hoặc 1; **l** bằng 0 hoặc 1; R_6 là aryl-(C_1-C_4)alkylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều OR_7, trong đó R_7 là -(C_1-C_4)alkyl hoặc R_6 là (C_1-C_4)alkyl-OC(O)- mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một phương án khác, **A** là

X là

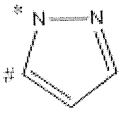


R_2 là -H và R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; R_1 là



n bằng 1 hoặc 2; **m** bằng 2; R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl; R_7 là –H.

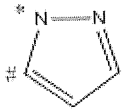
Theo một phương án khác, **A** là



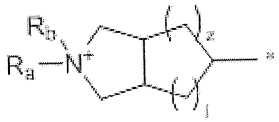
X là

R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl; R_7 là –H.

Theo một phương án khác, **A** là



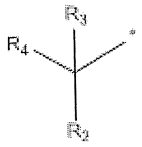
X là



z bằng 0 hoặc 1; **l** bằng 0 hoặc 1; R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

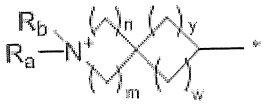
X là



R_2 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc R_2 và R_3 có thể cùng nhau tạo thành xycloalkyl; R_4 là heteroaryl tùy ý được thế bằng (C_1-C_4)alkyl hoặc R_4 được chọn từ -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e và -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_e là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

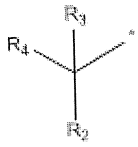
X là



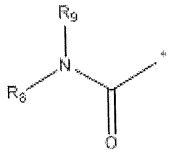
R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, **n** bằng 2, **m** bằng 2, **y** bằng 1 hoặc 2 và **w** bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, **A** là

X là

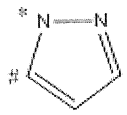


R_2 là -H và R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; R_4 là

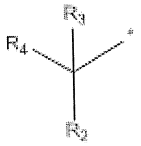


R_8 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_9 được chọn từ -heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl-(C_1-C_4)alkylen-, trong đó heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl-(C_1-C_4)alkylen- có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (C_1-C_4)alkyl và trong đó nguyên tử nitơ trong nhóm heteroxycloalkyl có thể là bậc bốn hoặc R_9 được chọn từ -(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e và -(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c là -(C_1-C_4)alkyl, R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_e là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là



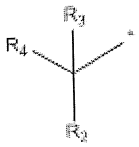
X là



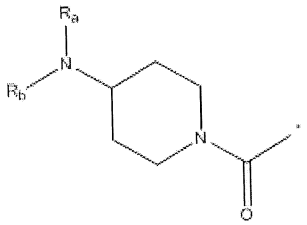
R_2 là -H và **R_3** là mạch thẳng hoặc mạch nhánh -(C_1-C_4)alkyl; **R_4** là -arylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, trong đó **R_d** là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; **R_e** là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl hoặc **R_4** là -arylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, trong đó **R_a** là -(C_1-C_4)alkyl; **R_b** là -(C_1-C_4)alkyl; **R_c** là -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

X là



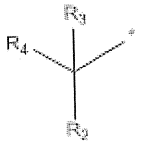
R_2 là -H và **R_3** là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; **R_4** là



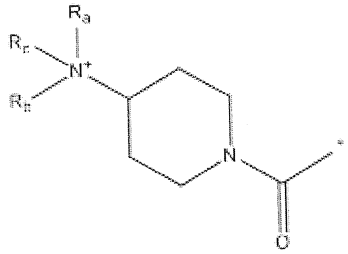
trong đó **R_a** là -(C_1-C_4)alkyl; **R_b** là -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, **A** là

X là

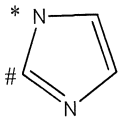


R_2 là -H và R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; R_4 là

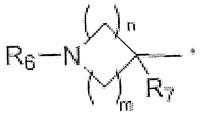


trong đó R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl và aryl-(C_1-C_4)alkylen.

Theo một phương án khác, **A** là



X là



n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là -H, R_6 được chọn từ -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_d là -(C_1-C_4)alkyl; R_e là (C_1-C_4)alkyl, R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm:

Ví dụ	Tên hóa học
1	trans-(4-dimetylaminometyl-xyclohexyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
2	((1S,2S)-2-benzyloxy-xyclopentyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
3	benzyl este của axit 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic
4	[1-(2,2,2-triflo-axetyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
5	((S)-1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
6	((R)-1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
7	[3-(4-metoxy-benzyl)-3-aza-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
8	tert-butyl este của axit (Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-carbamic
9	(trans-4-dimetylamino-xyclohexyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
10	tert-butyl este của axit (3aS,5R,6aR)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-

	carboxylic
11	[(S)-1-metyl-2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
12	tert-butyl este của axit (3aR,5S,6aS)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic
13	[(S)-1-(1-metyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
14	[(S)-1-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
15	[1-(3-dimetylamino-propionyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic

(tiếp theo)

16	[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
17	[1-(2-dimetylamino-axetyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
18	{(S)-1-[metyl-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
19	[(S)-2-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-1-metyl-2-oxo-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic

20	{(S)-1-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
21	[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-2-metyl-propyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
22	[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-propyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
23	[1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-xyclopropyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
24	[1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-1-metyl-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
25	[1-(2-dimetylamino-axetyl)-4-metyl-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
26	[trans-4-(2-dimetylamino-axetylamino)-xyclohexyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
27	{trans-4-[(2-dimetylamino-axetylamino)-metyl]-xyclohexyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
28	{(S)-1-[metyl-(1-metyl-piperidin-4-yl)-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic
29	(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat

30	Benzyl-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-dimetyl-amoni bromua

(tiếp theo)

31	(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat
32	4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-piperidini benzensulfonat
33	(R)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-pyrolidini benzensulfonat
34	(S)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-pyrolidini benzensulfonat
35	4-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat
36	(1S,3R,5R)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-8,8-dimetyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan benzen sulfonat
37	(3aS,5R,6aR)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2,2-dimetyl-octahydro-xyclopenta[c]pyrolium benzen sulfonat
38	4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat
39	(1R,3S,5S)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-

	oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-8,8-dimetyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan benzen sulfonat
40	4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dietyl-piperidini benzen sulfonat
41	(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat
42	4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-etyl-pyridini benzen sulfonat
43	Benzyl-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-amoni bromua
44	(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat
45	(Cis- 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat
46	Benzyl-(cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-amoni bromua

(tiếp theo)

47	4-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1-metyl-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat
48	(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat

49	1-Benzyl-4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-1-metyl-piperazin-1-ium bromua
50	4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-1,1-dimetyl-piperazin-1-ium benzen sulfonat
51	2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-7,7-dimetyl-7-azonia-spiro[3.5]nonan benzen sulfonat
52	4-((R)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat
53	(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat
54	Benzyl-(cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-dimetyl-amoni bromua
55	(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat
56	(3aR,5S,6aS)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2,2-dimetyl-octahydro-xyclopenta[c]pyrolium benzen sulfonat
57	4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionylamino)-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat
58	[4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-benzyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

59	[4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-benzyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
60	[5-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
61	[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

(tiếp theo)

62	4-{[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-metyl}-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat
63	[5-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
64	[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
65	[3-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
66	9-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-3,3-dimetyl-3-azonia-spiro[5.5]undecan benzen sulfonat
67	(cis-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat
68	(trans-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-

	(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat
69	[1-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
70	benzyl-[1-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-dimetyl-amoni bromua
71	{2-[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
72	(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl-amoni clorua
73	[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2-metyl-propyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
74	[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
75	(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-(5-metyl-isoxazol-3-ylmetyl)-amoni clorua

(tiếp theo)

76	(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-dimetyl-amoni clorua
77	{2-[(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-

	amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
78	[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1-metyl-etyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
79	[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclopropyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
80	{2-[(cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
81	{2-[(cis-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
82	[2-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
83	{2-[(trans-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
84	[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-4-metyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
85	±[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-thiazol-4-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
86	{[(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-carbamoyl]-metyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
87	[(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-

	(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylcarbamoyl)-metyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
88	[1-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-piperidin-4-yl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

(tiếp theo)

89	{2-[(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-metyl-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
90	4-[(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat
91	4-[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat
92	{2-[(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat
93	[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat
94	[2-(4-{[1-(4-xyano-phenyl)-5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1',2'-dihydro-1H-[2,4']biimidazolyl-3'-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Tính hữu dụng trong trị liệu của hợp chất theo sáng chế là thích hợp với bệnh bất kỳ mà đã biết là ít nhất gây ra một phần bởi tác dụng của elastaza bạch cầu trung tính người. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có lợi trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ nang (CF), giãn phế quản, hội chứng

suy hô hấp cấp (ARDS), khí thũng phổi, viêm phổi và xơ hóa phổi.

Hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị các rối loạn viêm đường hô hấp, ví dụ bệnh hen (thể nhẹ, thể vừa hoặc nghiêm trọng), bệnh hen kháng steroit, bệnh viêm phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ nang (CF), phù phổi, tắc mạch phổi, viêm phổi, bệnh sacoid phổi, khí thũng phổi, bệnh bụi phổi, bệnh xơ hóa phổi, tăng áp phổi, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), khí thũng, viêm phế quản mạn tính, bệnh lao, nhiễm nấm Aspergilus và các loại nấm khác, viêm phổi quá mẫn, các rối loạn viêm mạch và huyết khối của hệ mạch phổi, hoạt tính chống ho bao gồm điều trị chứng ho mạn tính có liên quan đến các tình trạng viêm và tiết dịch ở đường thở, nhiễm trùng do virus hợp bào hô hấp, bệnh cúm, coronavirus (bao gồm hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (severe acute respiratory syndrome - SARS)) và adenovirus, giãn phế quản và ung thư phổi.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính. Các hợp chất khác có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế để phòng ngừa và điều trị các bệnh viêm phổi. Vì vậy, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa và điều trị các bệnh viêm phổi chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

Các chất trị liệu thích hợp để trị liệu phối hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm: (1) corticosteroit, ví dụ budesonide, beclomethasone, beclomethasone (chẳng hạn, ở dạng mono hoặc dipropionat este), flunisolide, fluticasone (chẳng hạn ở dạng propionat hoặc furoat este), Ciclesonide, mometasone (chẳng hạn ở dạng furoat este), mometasone desonide, rofleponide, hydrocortisone, prednisone, prednisolone, metyl prednisolone, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, fluocinolone acetonide, fluocinonide, clocortolone, tipredane, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, rimexolone, deprodone propionate, triamcinolone, betamethasone, fludrocortisone, desoxycorticosterone, rofleponide, etiprednol dicloaxetat và các chất tương tự. Các thuốc steroit có thể còn bao gồm các steroit đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng hoặc tiền lâm sàng đối với các bệnh đường hô hấp như GW-685698, GW-799943, GSK 870086, QAE397,

NCX-1010, NCX-1020, NO-dexamethasone, PL-2146, NS-126 (trước đây là ST-126). Các thuốc steroit cũng có thể bao gồm các phân tử thế hệ tiếp theo đang trong giai đoạn phát triển với profin tác dụng phụ giảm như chất đối kháng thụ thể glucocorticoit chọn lọc (SEGRAs), bao gồm ZK-216348 và AZD5423; (2) βchất đối kháng thụ thể 2-adrenalin, như albuterol, bambuterol, terbutaline, fenoterol, formoterol, formoterol fumarat, salmeterol, salmeterol xinafoate, arformoterol, arfomoterol tartrate, indacaterol (QAB-149), carmoterol, BI 1744 CL, GSK159797 (milveterol), GSK59790, GSK159802, GSK642444 (vilanterol), GSK678007, GSK96108, clenbuterol, procaterol, bitolterol, LAS100977 (abediterol), BI1744CL (olodaterol) và brodxaterol; (3) chất điều biến leukotriene, ví dụ montelukast, zafirlukast hoặc pranlukast; (4) chất chống tiết cholin, ví dụ chất đối kháng thụ thể muscarin-3 (M3) chọn lọc như ipratropium bromua, tiotropium, tiotropium bromua (Spiriva®), glycopyronium bromua, aclidinium bromua, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK 573719 (umeclidinium), LAS35201, QAT370 và oxytropium bromua; (5) chất ức chế phosphodiesteraza-IV (PDE-IV), ví dụ roflumilast, cilomilast hoặc theophylline; (6) thuốc chống ho, như codein hoặc dextramorphan; và (7) chất kháng viêm phi steroit (NSAID), ví dụ ibuprofen hoặc ketoprofen; (8) chất tiêu nhầy, ví dụ N axetyl xystein hoặc fudostein; (9) chất điều biến gây long đờm/loãng đờm, ví dụ ambroxol, dung dịch ưu trương (chẳng hạn nước muối hoặc manitol) hoặc chất hoạt động bề mặt; (10) peptit tiêu nhầy, ví dụ deoxyribonucleaza I người tái tổ hợp (dornaza-alfa và rhDNaza) hoặc helicidin; (11) các thuốc kháng sinh, ví dụ azithromycin, tobramycin và aztreonam; và (12) chất ức chế kinaza protein hoạt hóa phân bào p38 (Mitogen Activated Protein - MAP), như GSK 856553 và GSK 681323; (12) các chất ức chế Janus Kinaza (JAK) như CP-690550 hoặc GLPG0634; (13) chất ức chế tyrosin kinaza lách (Spleen Tyrosine Kinase - SYK) như R406, R343 hoặc PRT062607; (14) chất ức chế delta và/hoặc gamma isoform của Phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K); (15) chất kháng retrovirus như ribavirin, zanamivir hoặc laninamivir; (16) chất chủ vận PPAR-γ như pioglitazone và rosiglitazone.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng theo đường xông hít hợp chất theo sáng chế kết hợp với các thuốc kháng viêm khác và các tổ hợp thuốc giãn phế quản (nghĩa

là sản phẩm phối hợp ba thành phần), bao gồm nhưng không giới hạn ở salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (Advair/Seretide®), vilanterol/fluticasone furoate (BREO ELLIPTA™), formoterol fumarate/budesonide (Symbicort®), formoterol fumarate/mometasone furoate, formoterol fumarate/beclometasone dipropionate (Foster®), formoterol fumarate/fluticasone propionate (FlutiForm®), Indacaterol/mometasone furoate, Indacaterol/QAE-397, GSK159797/GSK 685698, GSK159802/GSK 685698, GSK642444/GSK 685698, formoterol fumarate/ciclesonide, arformoterol tartrate/ciclesonide.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng theo đường hít hợp chất theo sáng chế kết hợp với các tổ hợp thuốc giãn phế quản, cụ thể là tổ hợp β_2 chất chủ vận/chất đối kháng M_3 (nghĩa là sản phẩm phối hợp ba thành phần), bao gồm nhưng không giới hạn ở salmeterol xinafoate/tiotropium bromua, formoterol fumarate/tiotropium bromua, formoterol fumarate/ glycopyrrolate (PT003), BI 1744 CL/tiotropium bromua, indacaterol/NVA237, indacterol/QAT-370, formoterol/ LAS34273, umeclidinium/vilanterol (Anoro™), GSK159797/GSK 573719, GSK159802/GSK 573719, GSK642444/GSK 573719, GSK159797/GSK 233705, GSK159802/GSK 233705, GSK642444/GSK 233705.

Tỷ lệ khối lượng giữa thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có thể thay đổi và sẽ tùy thuộc vào liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần. Thông thường, liều lượng hữu hiệu của mỗi thành phần sẽ được sử dụng.

Đương nhiên, cường độ liều lượng có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi tùy theo bản chất của mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị và tùy theo hợp chất cụ thể và đường dùng của nó, và thường sẽ được xác định bởi thử nghiệm lâm sàng khi cần trong lĩnh vực dược. Nó cũng thay đổi tùy theo tuổi tác, thể trọng và đáp ứng của mỗi người bệnh. Nhìn chung, khoảng liều dùng hằng ngày sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg đến khoảng 100 mg trên một kg thể trọng của động vật có vú, tốt hơn là 0,01 mg đến khoảng 50 mg trên một kg, và tốt nhất là 0,1 đến 10 mg trên một kg, theo liều đơn hoặc các liều được chia nhỏ. Mặt khác, trong một số trường hợp có thể cần phải sử dụng các liều lượng nằm ngoài giới hạn này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính hoặc muối dược dụng của nó, và cũng có thể chứa chất mang dược dụng và tùy ý các thành phần trị liệu khác.

Đường dùng thích hợp bất kỳ có thể được dùng để đưa liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế vào động vật có vú, đặc biệt là người. Trong ứng dụng điều trị, hoạt chất có thể được dùng theo đường dùng thuận tiện, thích hợp hoặc hữu dụng. Đường dùng thích hợp là đã biết, và bao gồm dùng qua đường miệng, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong trực tràng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng tại chỗ, dùng trong mắt, mũi, má và phổi (bằng cách xông hít).

Các chế phẩm thích hợp để dùng bằng cách xông hít là đã biết, và có thể bao gồm chất mang và/hoặc chất pha loãng đã biết để dùng trong những chế phẩm này. Chế phẩm có thể chứa hoạt chất với lượng 0,01-99% trọng lượng. Tốt hơn là, liều đơn vị chứa hoạt chất với lượng từ 1 µg đến 10 mg.

Mức liều lượng thích hợp nhất có thể được xác định theo phương pháp thích hợp đã biết bất kỳ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng cụ thể dùng cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, thể trọng, chế độ ăn uống, tình trạng sức khỏe chung và giới tính của bệnh nhân, thời gian sử dụng, đường dùng, tốc độ bài tiết, việc sử dụng các thuốc khác bất kỳ, và mức độ nghiêm trọng của bệnh cần điều trị.

Để phân phố bằng cách xông hít, hoạt chất tốt hơn là ở dạng vi hạt. Chúng có thể được điều chế bằng nhiều kỹ thuật khác nhau, bao gồm sấy phun, làm đông khô và micron hóa.

Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng hỗn dịch để phân phối từ máy khí dung hoặc ở dạng sol khí trong tác nhân đẩy dạng lỏng, ví dụ để dùng trong dụng cụ xông hít định liều được tạo áp (pressurised metered dose inhaler - PMDI). Tác nhân đẩy thích hợp để dùng trong PMDI là đã biết và bao gồm CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl2F2) và HFA-152 (CH4F2 và isobutan).

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm ở dạng bột khô, để phân phối

bằng cách sử dụng thiết bị xông hít bột khô (dry powder inhaler - DPI). Nhiều loại DPI là đã biết.

Vi hạt dùng để phân phối có thể được bào chế với tá dược mà trợ giúp cho quá trình phân phối và giải phóng. Ví dụ, trong chế phẩm bột khô, vi hạt có thể được bào chế với các hạt mang lớn trợ giúp cho quá trình chảy từ DPI vào phổi. Các hạt mang thích hợp là đã biết, và bao gồm các hạt lactoza; chúng có thể có đường kính khí động học trung bình khối lớn hơn 90 µm.

Trong trường hợp chế phẩm trên cơ sở sol khí, thành phần được ưu tiên là:

Hợp chất theo sáng chế	24 mg / hộp
Lecithin, NF Liq. bổ sung	1,2 mg / hộp
Tricloflometan, NF	4.025 g / hộp
Diclodiflometan, NF	12.15 g / hộp.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác mà được sử dụng trong điều trị/phòng ngừa/ngăn chặn hoặc làm thuyên giảm các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng. Các thuốc khác như vậy có thể được dùng, qua đường và với lượng thường được sử dụng, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, dược phẩm chứa các thuốc khác như vậy ngoài hợp chất theo sáng chế là được ưu tiên. Do đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm những dược phẩm mà ngoài hợp chất theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác.

Thuốc theo sáng chế có thể được dùng ở dạng xông hít. Việc tạo sol khí có thể được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, thiết bị phun tia dẫn động bằng áp suất hoặc thiết bị phun sương nhờ siêu âm, tốt hơn là bằng cách sử dụng sol khí định liều dẫn động bằng tác nhân đẩy hoặc sử dụng các hoạt chất đã được micron hóa không cần tác nhân đẩy từ, ví dụ, nang xông hít hoặc các hệ phân phối "bột khô" khác.

Hoạt chất có thể được phân liều như được mô tả tùy thuộc vào hệ xông hít được sử dụng. Ngoài hoạt chất, các dạng dùng có thể còn chứa các tá dược, ví dụ như, các tác nhân đẩy (chẳng hạn Frigen trong trường hợp sol khí định liều), các

chất có hoạt tính bề mặt, các chất nhũ hóa, các chất ổn định, các chất bảo quản, các chất tạo hương, các chất độn (chẳng hạn lactoza trong trường hợp thiết bị xông hít dùng cho bột) hoặc, nếu thích hợp, các hoạt chất khác nữa.

Để xông hít, một số lượng lớn các hệ thống là sẵn có, với các hệ thống này sol khí có cỡ hạt tối ưu có thể được tạo ra và được sử dụng, bằng cách sử dụng kỹ thuật xông hít thích hợp đối với bệnh nhân. Ngoài việc sử dụng các có cấu nối (cơ cấu đệm, cơ cấu mở rộng) và các đồ chứa có hình quả lê (chẳng hạn Nebulator®, Volumatic®), và thiết bị tự động thoát ra bụi nước (Autohaler®), đối với sol khí định liều, cụ thể là trong trường hợp thiết bị xông hít dùng cho bột, một số giải pháp kỹ thuật là sẵn có (chẳng hạn Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® hoặc các thiết bị xông hít ví dụ như được mô tả trong EP-A-0505321).

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc muối bậc bốn của nó như được định nghĩa trên đây. Hợp chất theo sáng chế (I) có thể được điều chế theo quy trình được minh họa dưới đây trong sơ đồ A.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể đưa vào, nếu thích hợp, các thay đổi thích hợp đối với các điều kiện được mô tả cụ thể trong phần thí nghiệm để làm cho quy trình tổng hợp phù hợp với điều kiện của các hợp chất khác theo sáng chế. Các thay đổi này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp để tạo ra các hợp chất khác nhau, thay đổi dung môi và nhiệt độ của phản ứng, thay đổi các chất phản ứng bằng các hóa chất với vai trò tương tự, đưa vào hoặc loại bỏ các giai đoạn bảo vệ/loại bảo vệ nhóm chức nhạy với các điều kiện phản ứng và các chất phản ứng.

Hơn nữa, việc đưa vào hoặc loại bỏ các bước tổng hợp cụ thể được định hướng để chức hóa khung hóa học có thể được dự tính và được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Quy trình mà có thể được sử dụng và được mô tả và báo cáo trong phần ví dụ và sơ đồ, cần không được xem như là giới hạn phạm vi của các phương pháp tổng hợp sẵn có để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất được dùng làm nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất trung gian có thể sẵn có trên thị trường, việc điều chế chúng có thể được mô tả cụ thể trong tài liệu hoặc chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết. Trong một số trường hợp, quy trình để điều chế các hợp chất trung gian hoặc nguyên liệu ban đầu cũng có thể được đề xuất trong phần thí nghiệm.

Quy trình được mô tả là đặc biệt có lợi do dễ dàng có thể điều biến nó một cách thích hợp, nhờ sự biến đổi thích hợp bất kỳ đã biết, để thu được hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất mong muốn theo sáng chế. Các biến đổi như vậy cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Từ các nội dung trên, rõ ràng là nhóm được mô tả bất kỳ có thể có mặt ở dạng như nó vốn có hoặc ở dạng được bảo vệ thích hợp bất kỳ.

Cụ thể là, nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian và các hợp chất và có thể tạo ra phản ứng phụ và các sản phẩm phụ không mong muốn, cần phải được bảo vệ một cách thích hợp trước khi alkyl hóa, axyl hóa, liên hợp hoặc sulfonyl hóa xảy ra. Tương tự, việc khử bảo vệ chúng sau đó có thể được thực hiện khi phản ứng xong.

Trong sáng chế này, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, thuật ngữ "nhóm bảo vệ" được dùng để chỉ nhóm bảo vệ được làm thích ứng để bảo tồn chức năng của nhóm mà nó liên kết. Thông thường, các nhóm bảo vệ được dùng để bảo tồn các chức amino, hydroxyl, hoặc carboxyl. Do đó, các nhóm bảo vệ khác có thể bao gồm, ví dụ, benzyl, benzyloxycacbonyl, t-butoxycacbonyl, alkyl hoặc benzyl este hoặc các nhóm tương tự đã được biết rõ [xem, để tham khảo chung, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

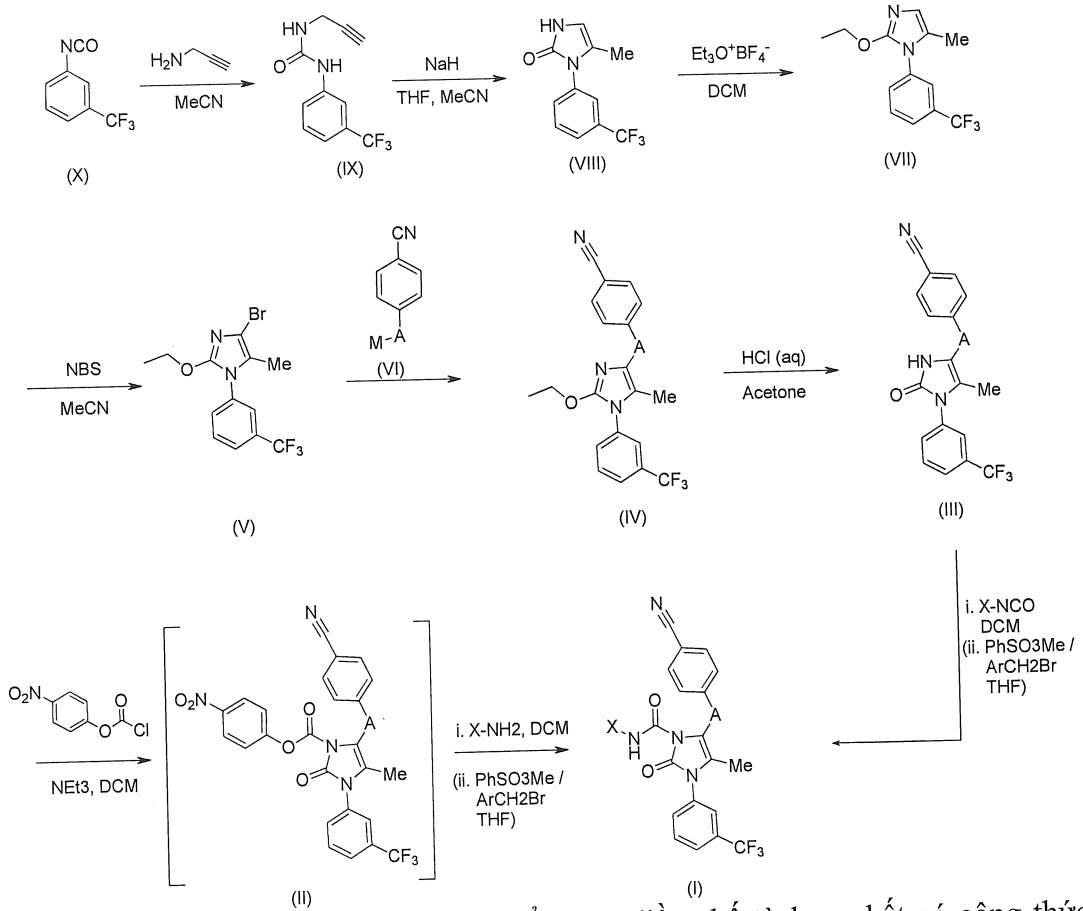
Tương tự, việc bảo vệ và loại bảo vệ chọn lọc nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên, ví dụ bao gồm các nhóm cacbonyl, hydroxyl hoặc amino, có thể được thực hiện theo các phương pháp đã được biết rất rõ thường được sử dụng trong hóa tổng hợp hữu cơ.

Từ những nội dung trên, rõ ràng là quy trình trên, bao gồm các biến thể của nó khi điều chế các hợp chất thích hợp theo sáng chế, có thể dễ dàng được cải biến để điều chỉnh những điều kiện phản ứng phù hợp với yêu cầu cụ thể, ví dụ bằng

cách chọn các tác nhân ngưng tụ, dung môi và nhóm bảo vệ thích hợp, của trường hợp đó.

Trong sơ đồ dưới đây, đối với hợp chất có công thức (I) đến (X), trừ khi được chỉ ra theo cách khác, nhóm A và X có cùng nghĩa như đã được mô tả đối với hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Sơ đồ A



Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (III) bằng cách phản ứng với para-nitrophenol cloroformat với sự có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Phản ứng này tạo ra carbamat hoạt hóa có công thức (II), hợp chất này sau đó có thể được phản ứng với amin có công thức $X\text{-}NH_2$ trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi để thu được hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế từ hợp chất có công

thức (III) bằng cách phản ứng với isoxyanat thích hợp có công thức X-NCO hoặc chất tương đương trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Trong trường hợp mà ở đó hợp chất có công thức (I) chứa gốc amoni bậc bốn thì bước tạo amoni bậc bốn cũng có thể được sử dụng. Bước này có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với tác nhân alkyl hóa như metyl benzensulphonat hoặc benzyl bromua trong dung môi như THF ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (III) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (IV) bằng cách loại bảo vệ có sử dụng axit như dung dịch axit clohydric trong dung môi như axeton ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (IV) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (V) bằng cách kết hợp paladi với đoạn thành phần thích hợp có công thức (VI) trong đó M có thể là, ví dụ, nhóm như là –Sn(*n*-Bu)$_3$. Việc kết hợp có thể được thực hiện với chất xúc tác như Pd(PPh$_3$)$_4$ trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến điểm sôi của dung môi. Nếu M là halogenua, ví dụ bromua, thì chất phản ứng thích hợp như 2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl, (2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)palladi(II) diclorua và tetrahydroxydiboron với sự có mặt của kali axetat và K_2CO_3 trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến điểm sôi của dung môi, có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (V) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (VII) bằng cách brom hóa có sử dụng chất phản ứng như N-bromosuxinimit trong dung môi thích hợp như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (VII) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (VIII) bằng cách etyl hóa có sử dụng chất phản ứng như chất phản ứng Meerwein ($Et_3O^+BF_4^-$) trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ thích hợp nằm

trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (VIII) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (IX) bằng cách sử dụng bazơ mạnh như natri hydrua trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran/axetonitril ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Hợp chất có công thức (IX) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (X) bằng cách phản ứng với amin như propargylamin trong dung môi thích hợp như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi.

Các thông tin thí nghiệm chung

Phản ứng không được thực hiện trong khí quyển trơ trừ khi được chỉ ra và tất cả các dung môi và các chất phản ứng thương mại được sử dụng như khi nhận được.

Tinh chế bằng sắc ký dùng để chỉ tinh chế bằng cách sử dụng hệ tinh chế CombiFlash® Companion hoặc hệ tinh chế Biotage SP1. Khi sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng cột Isolute® SPE Si II, 'cột Isolute SPE Si' dùng để chỉ cột đã được nhồi trước polypropylen chứa oxit silic hoạt hóa không liên kết với các hạt bất thường với cỡ hạt trung bình 50 μm và độ xốp danh nghĩa 60Å. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn (được nhận biết bằng phương pháp phân tích TLC và/hoặc LCMS) được gom lại và được cô đặc trong chân không. Khi HPLC được sử dụng để tinh chế (tinh chế bằng MDAP) các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn (được nhận biết bằng phương pháp phân tích TLC và/hoặc LCMS) được gom lại, khối phân đoạn hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi, và phân đoạn nước còn lại được làm đông khô, để thu được sản phẩm cuối. Theo cách khác, phân đoạn sản phẩm được gom lại được làm bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Khi sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography - TLC) được sử dụng, dùng để chỉ TLC trên gel oxit silic bằng cách sử dụng các đĩa, thường là 3 × 6 cm silica gel trên đĩa lá nhôm với chất chỉ thị huỳnh quang (254 nm), (chẳng hạn Fluka 60778). Các thí nghiệm vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng Biotage

Initiator 60™ mà sử dụng bộ cộng hưởng chế độ đơn và điều chỉnh trường động. Có thể đạt được nhiệt độ từ 40-250°C, và có thể đạt tới áp suất lên tới 30 bar.

Phổ NMR thu được trên quang phổ kế Varian Unity Inova 400 với đầu dò cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5 mm vận hành ở 400 MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DRX 400 với đầu dò TXI cộng hưởng bộ ba phát hiện nghịch đảo 5 mm vận hành ở 400 MHz hoặc trên quang phổ kế Bruker Avance DPX 300 với đầu dò tần số kép 5mm tiêu chuẩn vận hành ở 300 MHz. Sự thay đổ được tính bằng phần triệu so với tetrametylsilan.

Tên gọi của các hợp chất được tạo ra bằng cách sử dụng ACD/Name 2012 hoặc AutoNom.

Điều kiện LC-MS phân tích

LC-MS phương pháp 1

Quang phổ kế khối bốn cực Waters ZQ với cột pha đảo C18 (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna, cỡ hạt 3 µm), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient - Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, UV (200 µl/phút tách thành nguồn ESI đặt trên cùng một hàng với bộ dò HP1100 PDA)

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương và ion âm)

LC-MS phương pháp 2

Quang phổ kế khối bốn cực Waters Micromass ZMD với cột pha đảo C18 (30 × 4,6 mm Phenomenex Luna cỡ hạt 3 µm), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient - Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, ELS, UV (200 µl tách thành MS đặt trên cùng một hàng với bộ dò UV)

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương và ion âm)

LC-MS phương pháp 3

Quang phổ kế khối Waters Micromass ZQ2000 với cột pha đảo C18 (100 × 2,1 mm Acquity BEH với cỡ hạt 1,7 µm) được duy trì ở 40°C, rửa giải với A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Theo cách khác, khi được chỉ ra, cột pha đảo C18 (100 × 2,1 mm Acquity UPLC BEH Shield cỡ hạt 1,7 µm) được sử dụng.

Gradien:

Gradient - Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Phát hiện - MS, UV PDA

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương/ion âm).

Phương pháp LC-MS U1

Acquity H-Class (bơm bốn kỳ/bộ dò PDA) và quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo Acquity UPLC BEH C18 (cỡ hạt 1,7µm, 50 × 2,1mm ở 50°C), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient - Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1,0	97	3
1,50	1,0	1	99
1,90	1,0	1	99
2,00	1,0	97	3
2,50	1,0	97	3

Phát hiện - MS, UV

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương và ion âm).

Phương pháp LC-MS U2

Acquity H-Class (bơm bốn kỳ/bộ dò PDA) và quang phổ kế khối QDa với cột pha đảo Acquity UPLC BEH C18 (cỡ hạt 1,7µm, 50 × 2,1mm ở 40°C), rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic. Gradient:

Gradient - Thời gian	tốc độ dòng (mL/phút)	%A	%B
0,00	1,0	97	3
1,50	1,0	1	99
1,90	1,0	1	99
2,00	1,0	97	3
2,50	1,0	97	3

Phát hiện - MS, UV

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương và ion âm).

LC-MS phương pháp 7

HP1100 (bơm bốn kỳ/bộ dò PDA) và quang phổ kế khối ZQ với cột Phenomenex Luna C18(2) 3µ, 30 × 4,6mm, rửa giải bằng A: nước + 0,1% axit formic; B: MeCN + 0,1% axit formic.

Gradient:

Gradient - Thời gian	Tốc độ dòng	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,30	2,0	95	5
4,30	2,0	5	95
5,30	2,0	5	95
5,80	2,0	95	5
6,00	2,0	95	5

Phát hiện - MS, UV

Phương pháp ion hóa MS - phun điện (ion dương và ion âm)

Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần thí nghiệm:

DCM	Diclometan
DIPEA	Di-isopropyletylamin
DMF	*N*,*N*-dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulphoxit
Et_2O	Dietyl ete
EtOAc	Etyl axetat
h	giờ
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IMS	cồn công nghiệp được metyl hóa
LC-MS	Sắc ký lỏng –khối phổ
MeCN	Axetonitril
MDAP	Tinh chế tự động hướng khối
Min	Phút

NBS	*N*-Bromosuxinimit
Rt	Thời gian lưu
RT	Nhiệt độ trong phòng
THF	Tetrahydrofuran

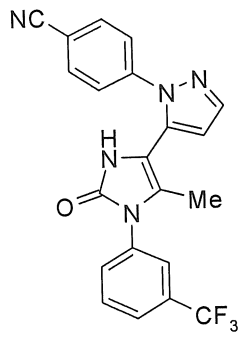
Trong các quy trình dưới đây, một số nguyên liệu ban đầu được xác định thông qua "Hợp chất trung gian" hoặc số "Ví dụ". Nguyên liệu ban đầu có thể không cần thiết phải được điều chế từ mẻ được đề cập đến.

Khi tham chiếu đến việc sử dụng quy trình "giống" hoặc "tương tự", quy trình như vậy có thể bao gồm các thay đổi nhỏ, ví dụ nhiệt độ phản ứng, lượng chất phản ứng/dung môi, thời gian phản ứng, điều kiện xử lý hoặc các điều kiện tinh chế bằng sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

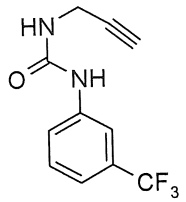
Sáng chế sẽ được mô tả rõ hơn bằng các ví dụ sau đây.

Hợp chất trung gian A



4-(5-{5-metyl-2-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

Hợp chất trung gian A1

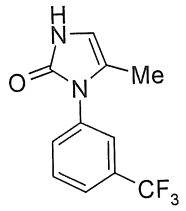


1-Prop-2-yn-1-yl-3-[3-(triflometyl)phenyl]urea

Dung dịch chứa propargyl amin (4,41 g, 5,13 mL, 80 mmol) trong MeCN (30 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 3-(triflometyl)phenyl isoxyanat (15,0g, 12,12 mL, 80 mmol) trong MeCN (60 mL) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng bể làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và tốc độ bổ sung sao cho nhiệt độ bên trong không vượt quá 35°C. Sau 1,5 giờ hỗn hợp được cô đặc trong chân không. EtOAc (10 ml) được bổ sung vào phần còn lại và hỗn hợp được xử lý siêu âm trong 2 phút. Huyền phù đặc thu được được pha loãng bằng xyclohexan (40 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó chất rắn được thu hồi bằng cách lọc. Dịch nước cái được cô đặc trong chân không và phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (10 mL). Pha loãng bằng xyclohexan (90 ml) kết tủa được mẻ sản phẩm thứ hai, mẻ này được thu hồi bằng cách lọc. Hai mẻ được gộp lại ở dạng dung dịch etyl axetat và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu vàng (16,65 g).

LCMS (Phương pháp 2): nhiệt độ trong phòng =3,22 phút, m/z 243 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian A2



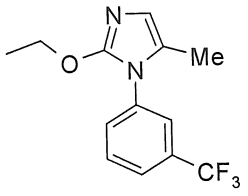
5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on

Dung dịch chứa 1-prop-2-yn-1-yl-3-[3-(triflometyl)phenyl]ure (Hợp chất trung gian A1) (11,2 g, 46 mmol) trong THF (60 mL) và axetonitril (120 mL) được bổ sung, trong khí quyển nitơ, vào huyền phù được khuấy chứa natri hydrua (60% thể phân tán trong dầu khoáng) (4,62 g, 115 mmol) trong THF (60 mL) ở tốc độ mà sự thoát khí không quá mạnh và nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, kết tủa dày được hình thành trong vòng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng cẩn thận bằng nước (15 mL) và dung dịch thu được được xử lý bằng axit clohydric 1 M (150 mL, 150 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ sau đó được để yên trong 15 giờ. Nước muối bão hòa (150 mL) được bổ sung và các pha được phân đoạn. Pha nước

được chiết bằng EtOAc (100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL), được làm khô (natri sulfat) và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được nghiền với EtOAc (33 mL). Chất rắn thu được được đưa vào DCM và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 g) ở dạng chất rắn màu nâu vàng.

LCMS (Phương pháp 1): nhiệt độ trong phòng =2,63 phút, m/z 243 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian A3

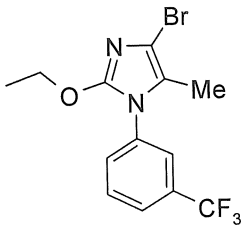


2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol

Dung dịch chứa trietyloxoni tetrafloborat (9,0 g, 47 mmol) trong DCM (62 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on (Hợp chất trung gian A2, 9,0 g, 37 mmol) trong DCM (124 mL) trong khí quyển nitơ. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ sau đó được xử lý bằng nước (50 mL) tiếp theo là natri hydroxit 1M (50 mL). Các pha được phân đoạn. Pha nước được rửa bằng DCM (2 × 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat). Dung dịch chứa sản phẩm thô được lọc qua 2 hộp lọc nhanh 2x50 g SCX. Mỗi hộp lọc được rửa bằng 10% metanol trong DCM (100 mL) sau đó phân đoạn chứa sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch 2M metanol amoniac (100 mL). Các phân đoạn được thu hồi với metanol amoniac được kết hợp và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,92 g) ở dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (Phương pháp 1): nhiệt độ trong phòng =2,41 phút, m/z 271 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian A4

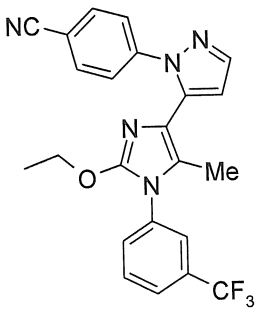


4-Bromo-2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol

Dung dịch chứa NBS (5,16 g, 29 mmol) trong MeCN (60 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol (Hợp chất trung gian A3, 7,92 g, 29 mmol) trong MeCN (115 mL) ở tốc độ mà nhiệt độ bên trong hỗn hợp không vượt quá 25°C (chậu làm lạnh ở nhiệt độ trong phòng được sử dụng). Sau 0,5 giờ hỗn hợp được pha loãng bằng nước (50 mL) và natri cacbonat bão hòa (dung dịch nước) (50 mL). Etyl axetat (50 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy mạnh sau đó các pha được tách riêng. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), được làm khô (natri sulfat) và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được đưa vào diclometan và được lọc qua hộp lọc SPE 25 g Si II. Hộp lọc được rửa bằng DCM và 10% EtOAc trong DCM. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (8,93 g).

LCMS (Phương pháp 1): nhiệt độ trong phòng =3,86 phút, m/z 349 $[M(^{79}Br)+H]^+$

Hợp chất trung gian A5



4-(5-{2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol (Hợp chất trung gian A4, 3,14 g, 9 mmol) và 4-(5-tributylstannyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril (WO2014009425A1) (6,19 g, 13,5 mmol) trong 1,4-dioxan (45 mL) được loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,52 g, 0,45 mmol) được bổ sung và sau một khoảng thời gian loại khí nữa hỗn hợp được gia nhiệt ở 94°C trong khí quyển chứa argon trong 17 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua hộp lọc nhanh 50 g SCX 2. Hộp lọc được rửa giải bằng DCM, 10% metanol trong DCM sau đó rửa giải bằng hỗn hợp gồm 2M amoniac trong metanol và DCM ở tỷ lệ 1:1. Cô đặc các phân đoạn thích hợp trong chân không thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được nghiền với xyclohexan và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,01 g).

LCMS (Phương pháp 1): nhiệt độ trong phòng =3,84 phút, m/z 438 $[M+H]^+$

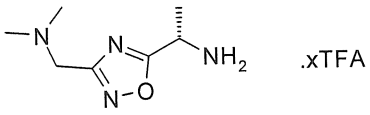
4-(5-{5-metyl-2-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian A)

Huyền phù gồm 4-(5-{2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)benzonitril (0,71 g, 1,6 mmol) trong axeton (10 mL) và axit clohydric 1M (1,6 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, được pha loãng bằng axeton (50 mL) và được lọc qua cột lọc nhanh 5g NH2. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được xử lý hai lần trong axetonitril và được cô đặc lại. Phần còn lại được nghiền với axeton (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,45 g)

LCMS (Phương pháp 3): Rt=4,32 phút, m/z 410,1 $[M+H]^+$

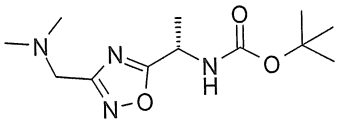
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,27 (1H, br s), 7,78 (1H, d J=1,8 Hz), 7,73-7,63 (4H, m), 7,60-7,56 (3H, m), 7,49 (1H, dJ=7,5 Hz), 6,56 (1H, d J=1,8 Hz), 1,84 (3H, S).

Hợp chất trung gian B



Muối (S)-1-(3-dimetylaminometyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian B1



Tert-butyl este của axit [(S)-1-(3-dimetylaminometyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-etyl]-carbamic

Dung dịch chứa 2-(dimetylamino)-N-hydroxyetanimidamit (500 mg, 4,27 mmol) và Boc-alanin (890 mg, 4,70 mmol) được điều chế trong diclometan (20 mL) với N,N-diisopropyletylamin (1,1g, 8,54 mmol). HATU (1,95 g, 5,12 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó được làm phân bố giữa DCM và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ sau đó được làm bay hơi. Sau đó nguyên liệu này được hòa tan trong dioxan (10mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp được để nguội và được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat 10%, nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ sau đó được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột 40g Si) rửa giải với gradient 0-10% (2N NH_3 trong MeOH) trong DCM thu được hợp chất trung gian B1 ở dạng chất rắn màu trắng (230 mg, 20%)

LCMS (Phương pháp U1): Rt=0,70 phút, m/z 271,2 $[M+H]^+$

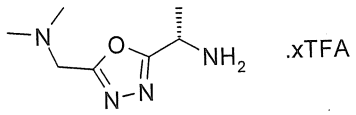
Muối (S)-1-(3-dimetylaminometyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian B1 (230 mg, 0,85 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL). Axit trifloaxetic (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm bay hơi thu được hợp chất trung gian B chứa ~4 đương

lượng TFA (320mg, 60%).

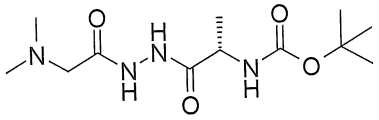
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,01 (3H, br s), 5,05-4,96 (1H, m), 4,68 (2H, s), 2,90 (6H, s), 1,64 (3H, d, J=7,0).

Hợp chất trung gian C



Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian C1



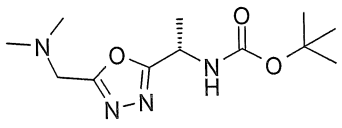
Tert-butyl este của axit {(S)-2-[N'-(2-dimetylamino-axetyl)-hydrazino]-1-metyl-2-oxo-etyl}-carbamic

Dung dịch chứa Boc-Alanin (1 g, 5,3 mmol) được điều chế trong DCM (40 mL). EDC hydroclorua (1,02 g, 5,3 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung 1-hydroxybenzotriazol hydrat (716 mg, 5,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. N,N-diisopropyletylamin (1,85 mL, 10,6 mmol) được bổ sung thu được dung dịch màu vàng. Chất phản ứng Girard D (1,1 g, 5,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ.

Hỗn hợp được làm phân bố giữa DCM và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách bằng cách sử dụng cột tách pha và được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột 40g Si) rửa giải với gradient 0-10% (2N NH3 trong MeOH) trong DCM thu được hợp chất trung gian C1 ở dạng gôm không màu (870 mg, 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (1H, br s), 5,00-4,89 (1H, m), 4,34-4,22 (1H, m), 3,08 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,41 (3H, d, J=7,1 Hz).

Hợp chất trung gian C2



Tert-butyl este của axit [(S)-1-(5-dimetylaminometyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-etyl]-carbamic

Dung dịch chứa hợp chất trung gian C1 (288mg, 1 mmol) được điều chế trong DCM (10 mL). Chất phản ứng Burgess (357 mg, 1,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được làm phân bố giữa nước và DCM. Pha hữu cơ được tách bằng cách sử dụng cột tách pha và được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột Si 12g) rửa giải với gradient 0-10% (2N NH3 trong MeOH) trong DCM thu được hợp chất trung gian C2 ở dạng dầu không màu (260 mg, 96%).

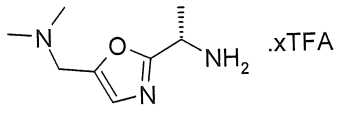
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,09 (2H, br s), 3,75 (2H, s), 2,35 (6H, s), 1,59 (3H, m, bị che khuất một phần bởi đỉnh nước), 1,45 (9H, s).

Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian C2 (230 mg, 0,85 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL). Axit trifloaxetic (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm bay hơi thu được hợp chất trung gian C chứa ~3 đương lượng TFA (530mg, định lượng).

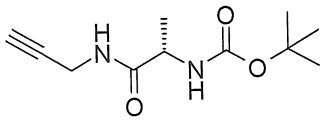
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,93 (3H, br s), 4,95-4,86 (1H, m), 4,77 (2H, s), 2,90 (6H, s), 1,61 (3H, d, J=7,0).

Hợp chất trung gian D



Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian D1

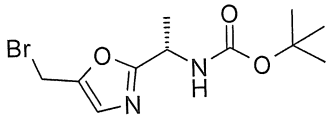


Tert-butyl este của axit ((S)-1-prop-2-ynylcarbamoyl-etyl)-carbamic

Dung dịch chứa Boc-alanin (1 g, 5,3 mmol) được điều chế trong DCM (40 mL). EDC hydroclorua (1,02 g, 5,3 mmol) được bổ sung sau đó bằng 1-hydroxybenzotriazol hydrat (716 mg, 5,3 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Propargyl amin (407 µL, 6,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 27 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được làm phân bố giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được tách bằng cách sử dụng cột tách pha và được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột 40g Si) rửa giải với gradient 0-100% EtOAc trong DCM thu được hợp chất trung gian D1 ở dạng chất rắn màu trắng (1,04 g, 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,39 (1H, br s), 4,89 (1H, br s), 4,19-4,09 (1H, m), 4,09-4,00 (2H, m), 2,22 (1H, t, J=2,5Hz), 1,45 (9H, s), 1,36 (3H, d, J=7,1Hz).

Hợp chất trung gian D2



Tert-butyl este của axit [(S)-1-(5-bromometyl-oxazol-2-yl)-etyl]-carbamic

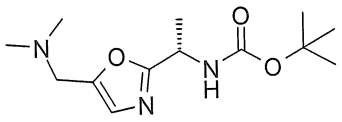
Dung dịch chứa Hợp chất trung gian D1 (500 mg, 2,21 mmol) được điều chế trong cloroform (10mL). Vàng (III) clorua (7 mg, 0,022 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ trước khi làm lạnh đến 0°C. 2,6-Lutadin (260 mg, 2,43 mmol) được bổ sung, sau đó bổ sung brom (350mg, 2,21 mmol) trong cloroform (2mL). Hỗn hợp được để ấm qua đêm đến nhiệt độ trong phòng.

Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulphat, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước muối và sau đó được

làm khô bằng $MgSO_4$. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột Si 24g) rửa giải với gradient 0-100% EtOAc trong xyclohexan thu được hợp chất trung gian D2 ở dạng dầu không màu (320 mg, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,99 (1H, s), 5,10 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 4,46 (2H, s), 1,54 (3H, d, bị che khuất một phần bởi nước), 1,45 (9H, s).

Hợp chất trung gian D3



Tert-butyl este của axit [(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-etyl]-carbamic

Hợp chất trung gian D2 (320 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong dung dịch NH_3 2N trong THF và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua celite để loại bỏ chất kết tủa trắng và dịch lọc được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (cột Si 12g) rửa giải với gradient 0-100% EtOAc trong xyclohexan thu được hợp chất trung gian D3 ở dạng dầu màu vàng (200 mg, 73%).

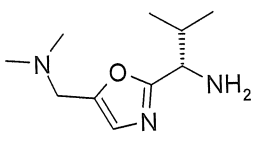
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,85 (1H, s), 5,17 (1H, br s), 4,93 (1H, br s), 3,50 (2H, s), 2,27 (6H, s), 1,52 (3H, d, J=6,9Hz), 1,44 (9H, s).

Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-etylamin TFA

Hợp chất trung gian D3 (200 mg, 0,76 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL). Axit trifloaxetic (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm bay hơi thu được hợp chất trung gian D chứa ~ 4 đương lượng TFA (490 mg, quant).

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,75 (3H, br s), 7,46 (1H, s), 4,71 (1H, br s), 4,50 (2H, s), 2,79 (6H, s), 1,56 (3H, d, J=6,9Hz).

Hợp chất trung gian E

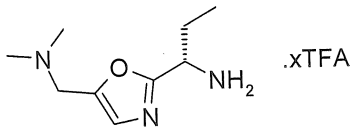


Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-2-metyl-propylamin TFA

Hợp chất trung gian E được tổng hợp từ Boc-valin bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Hợp chất trung gian D.

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,77 (3H, br s), 7,49 (1H, s), 4,52 (2H, s), 4,46, (1H, s), 2,78 (6H, s), 2,31-2,16 (1H, m), 1,01 (3H, d, J=6,8Hz), 0,87 (3H, d, J=6,8Hz).

Hợp chất trung gian F

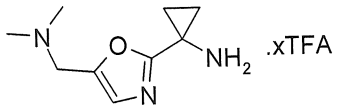


Muối (S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-propylamin TFA

Hợp chất trung gian F được tổng hợp từ axit Boc-(S)-2-amino-butyric bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Hợp chất trung gian D.

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,77 (3H, br s), 7,48 (1H, s), 4,55 (1H, br s), 4,51, (2H, s), 2,79 (6H, s), 2,02-1,90 (2H, m), 0,91 (3H, t, J=7,4Hz).

Hợp chất trung gian G

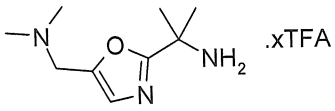


Muối 1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-xyclopropylamin TFA

Hợp chất trung gian G được tổng hợp từ axit Boc-1-amino-xyclopropancarboxylic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Hợp chất trung gian D.

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,20 (3H, br s), 7,43 (1H, s), 4,46 (2H, s), 2,77 (6H, s), 1,53 (4H, br s).

Hợp chất trung gian H

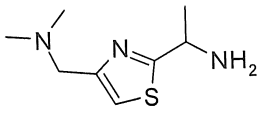


Muối 1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-1-metyl-etylamin TFA

Hợp chất trung gian H được tổng hợp từ axit Boc-2-amino-2-metyl-propionic bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đối với Hợp chất trung gian D.

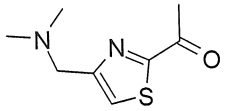
^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,88 (3H, br s), 7,47 (1H, s), 4,51 (2H, s), 2,79 (6H, s), 1,66 (6H, s).

Hợp chất trung gian I



±1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etylamin

Hợp chất trung gian I1



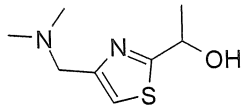
1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etanon

Dimetyl-thiazol-4-ylmetyl-amin (US20150166548) (0,78 g, 5,5 mmol) được khuấy trong THF (35 ml) ở -78°C khi n-butyllithi (1,6 M trong hexan, 4,75 mL, 7,6 mmol) được bổ sung trong 5 phút trong khi giữ nhiệt độ dưới -60°C. Sau 15 phút nữa, N-metoxy-N-metylaxetamit (1,13 g, 11 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến 0°C, sau đó được pha loãng bằng nước (15 mL) và nước muối bão hòa (15 mL). Các pha được tách riêng và pha nước được chiết bằng DCM (15 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Phần còn lại được sắc ký trên cột silic 10g rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong DCM. Nguyên liệu thu được được tinh chế tiếp bằng SCX-2, nạp trong DCM và

rửa bằng 20% MeOH trong DCM trước khi rửa giải bằng dung dịch metanol amoniac 2M 20% trong DCM để thu được 1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etanon ở dạng dầu màu nâu vàng (710 mg, 70%).

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 0,21 phút, m/z = 185,1 [M+H]+.

Hợp chất trung gian I2

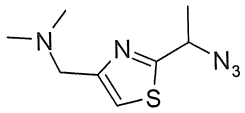


±1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etanol

1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etanon (không tinh khiết, 800 mg, khoảng 3,7 mmol) trong MeOH (12 mL) được khuấy trong chậu đá và được xử lý bằng natri bohydrua (168 mg, 4,44 mmol). Khi ngừng thoát khí, nó được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16h nữa, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (3 x 25 mL). Pha nước được xử lý bằng NaCl và được chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu nâu (0,58 g, 84%).

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 0,19 phút, m/z = 187 [M+H]+.

Hợp chất trung gian I3



± [2-(1-azido-etyl)-thiazol-4-ylmetyl]-dimetyl-amin

±1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etanol (0,58 g, 3,1 mmol) trong toluen (3,1 mL) được xử lý bằng diphenylphosphoryl azit (1,023 g, 3,72 mmol) và DBU (487 mg, 3,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày sau đó được để yên trong 65 giờ. Tiếp theo, nó được gia nhiệt ở 60°C trong 2

giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được pha loãng bằng DCM (20 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và pha nước được chiết bằng một lượng DCM nữa (20 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được nạp lên cột silic 10g và được rửa giải bằng DCM sau đó bằng 5%, 10% và 15% MeOH trong DCM. Sản phẩm được sắc ký lại trên các cột 5 g và 2 g để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250 mg, 33%) ở dạng dầu màu nâu.

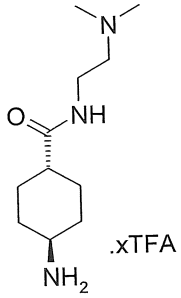
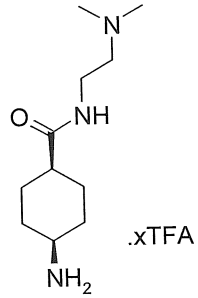
LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 0,79 phút, m/z = 212,1 [M+H]+.

±1-(4-dimetylaminometyl-thiazol-2-yl)-etylamin

± [2-(1-azido-etyl)-thiazol-4-ylmetyl]-dimetyl-amin (250 mg, 1 mmol) trong THF (5 mL) và nước (0,5 mL) được xử lý bằng triphenylphosphin (500 mg, 1,9 mmol) và được gia nhiệt ở 56°C trong 17 giờ. Hỗn hợp được làm nguội và được lọc qua hộp lọc 2g SCX-2 rửa bằng 20% MeOH trong DCM và rửa giải bằng 20% 2M metanol amoniac trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (139 mg, khoảng 70%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 0,22 phút, m/z = 186,1 [M+H]+.

Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả đối với Hợp chất trung gian D1 và Hợp chất trung gian D.

Hợp chất trung gian	Cấu tạo	Nguyên liệu ban đầu		Dữ liệu
J	 .xTFA Muối (2-dimetyl-amino-etyl)-amit TFA của axit 4-Trans-amino-xyclohexan-carboxylic	N,N-dimetyl-etylen-diamin	axit 4-trans-tert-butoxy-cacbonyl-aminoxyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,72 (1H, br s), 8,11 (1H, m), 7,88 (3H, br s), 3,42-3,37 (2H, m), 3,17-3,10 (3H, m), 2,81 (6H, d, J=5Hz), 2,13-2,02 (1H, m), 2,02-1,95 (2H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 1,49-1,22 (4H, m).
K	 .xTFA Muối (2-dimetyl-amino-etyl)-amit TFA của axit 4-cis-amino-xyclohexan-carboxylic	N,N-dimetyl-etylen-diamin	axit 4-cis-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,65 (1H, br s), 8,04 (1H, m), 7,81 (3H, br s), 3,42-3,37 (2H, m), 3,17-3,10 (3H, m), 2,81 (6H, d, J=5Hz), 2,35-2,29 (1H, m), 1,90-1,81 (2H, m), 1,72-1,50 (6H, m).

(còn tiếp)

L	 Muối (2-dimetyl-amino-etyl)-metyl-amit TFA của axit 4-trans-amino-xyclohexan-carboxylic	N,N,N'-Trimetyl-etylen-diamin	Axit 4-trans-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,20 (3H, br m), 3,66-3,61 (1H, m), 3,21-3,14 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,98-2,90 (1H, br m), 2,81-2,72 (8H, m), 2,01-1,94 (2H, m), 1,84-1,75 (2H, m), 1,52-1,31 (4H, m).
M	 Muối 1-(4-amino-4-metyl-piperidin-1-yl)-2-dimetylamino-etanon TFA	Tert-butyl este của axit (4-metyl-piperidin-4-yl)-carbamic	Axit dimetyl-amino-axetic	LCMS (Phương pháp U1) Rt = 0,11 phút, m/z = 200 $[M+H]^+$.

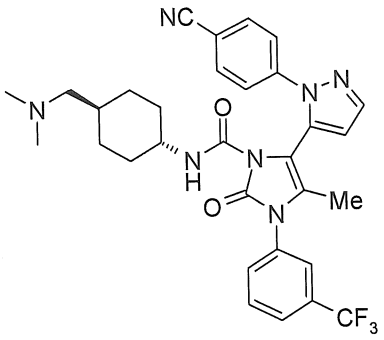
N	 N-(Trans-4-amino-xyclohexyl-metyl)-2-dimetylamino-axetamit	Tert-butyl este của axit (trans-4-amino-metyl-xyclo-hexyl)-carbamic	Axit dimetyl-amino-axetic	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,67 (1H, m), 4,46 (1H, br s), 3,76-3,69 (1H, m), 3,35 (1H, br s), 3,23-3,17 (1H, m), 3,05-3,00 (1H, m), 2,80 (6H, s), 2,05-1,99 (2H, m), 1,83-1,77 (2H, m), 1,61 (1H, br s), 1,22-0,97 (4H, m).
O	 Muối (2-dimetyl-amino-etyl)-amit TFA của axit 3-trans-amino-xyclobutan-carboxylic	N,N-dimetyl-etylen-diamin	Axit 3-trans-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-butan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,14 (1H, m), 8,03 (3H, br s), 3,81-3,72 (1H, m), 3,41-3,37 (2H, m), 3,15-3,10 (2H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,81 (6H, d, J=4,7Hz), 2,41-2,34 (2H, m), 2,30-2,22 (2H, m).

P	 Muối (2-dimetyl-amino-etyl)-amit TFA của axit 3-Cis-amino-xyclobutan-carboxylic	N,N-dimetyl-etylen-diamin	Axit 3-Cis-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-butan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,16 (1H, m), 8,02 (3H, br s), 3,65-3,57 (1H, m), 3,42-3,37 (2H, m), 3,15-3,10 (2H, m), 2,83-2,76 (7H, m), 2,37-2,29 (2H, m), 2,24-2,15 (2H, m).
Q	 2-dimetylamino-etyl este của axit 4-trans-amino-xyclohexan-carboxylic	2-dimetyl-amino-etanol	Axit 4-trans-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,16 (2H, t, J=5,7Hz), 2,71-2,62 (1H, m), 2,55 (2H, t, J=5,7Hz), 2,31-2,23 (7H, m), 2,02-1,88 (4H, m), 1,53-1,43 (2H, m), 1,16-1,05 (2H, m).

(còn tiếp)

R	 (4-Trans-amino-xyclohexyl)-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-metanon	Dimetyl-piperidin-4-yl-amin	Axit 4-trans-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,64 (1H, d, J=13,4Hz), 3,94 (1H, d, J=13,4Hz), 3,06-2,98 (1H, m), 2,76-2,67 (1H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,47-2,30 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,96-1,56 (8H, m), 1,45-1,31 (2H, m), 1,19-1,05 (2H, m).
S	 Muối (1-metyl-piperidin-4-yl)-amit TFA của axit 4-trans-amino-xyclohexanecarboxylic	1-metyl-piperidin-4-ylamin	Axit 4-trans-tert-butoxy-cacbonyl-amino-xyclo-hexan-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 10,56 (1H, br s), 8,04-7,95 (4H, m), 3,73-3,65 (5H, m), 3,57 (3H, s), 3,52-3,44 (2H, m), 3,38-3,32 (2H, m), 3,26-3,20 (1H, m), 3,09-2,90 (3H, m), 2,72-2,66 (5H, m).

Ví dụ 1



trans-(4-dimetylaminometyl-xyclohexyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic

Hỗn hợp được khuấy gồm 4-{5-[5-metyl-2-oxo-1-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-pyrazol-1-yl}-benzonitril (**Hợp chất trung gian A**, 500 mg, 1,22 mmol) và diclometan (15 mL) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloformat (470 mg, 2,33 mmol). Trietylamin (726 mg, 1,0 mL, 7,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Dung dịch được bổ sung vào muối trans-4-dimetylaminometyl-xyclohexylamin trifloaxetat (1,55 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ sau đó được pha loãng bằng DCM (15 mL). Nước (25 mL) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (5mL) được bổ sung. Các pha được phân đoạn. Pha nước được rửa bằng DCM (2x30 mL). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat) và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được tinh chế một phần bằng cách sử dụng cột 10 g SCX-2 được nạp DCM, rửa bằng 4:1 DCM: metanol và rửa giải bằng DCM: metanol amoniac 2M theo tỷ lệ 4:1. Cô đặc các phân đoạn thích hợp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng cách lọc qua hộp lọc nhanh 2x5g NH2 rửa bằng DCM: metanol ở tỷ lệ 4:1, sau đó sắc ký nhanh trên hộp lọc 5g SiII rửa giải bằng DCM, sau đó rửa bằng DCM: metanol ở tỷ lệ 50:1, 9:1 sau đó là 4:1. Cô đặc các phân đoạn thích hợp thu được hợp chất nêu ở đề mục này (425mg, 0,7 mmol, 59%).

LCMS (Phương pháp 3): nhiệt độ trong phòng =3,76 phút, m/z 592 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,02 (1H, s), 7,95-7,76 (6H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 1,7 Hz), 3,20-3,08 (1H, m), 2,06 (6H, s), 1,94 (2H, d, J = 7,2 Hz), 1,89 (3H, s), 1,75-1,61 (3H, m), 1,47-1,37 (1H, m), 1,37-1,24 (1H, m), 1,16-1,03 (1H, m), 0,99-0,71 (3H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong Ví dụ 1. Trong bảng dưới đây khi các tín hiệu quay được nhận biết trong phổ NMR, các tín hiệu này được gắn bởi*.

Ví dụ	Cấu tạo	Amin	1H NMR	LC-MS Phương pháp 3
2		(1S,2S)-2-benzyloxy-xyclopentylamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,31 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,93 (1H, m), 7,88-7,74 (6H, m), 7,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,34-7,20 (5H, m), 6,62 (1H, d, J=1,75 Hz), 4,43-4,30 (2H, m), 3,79-3,70 (1H, m), 1,87 (3H, s), 1,78-1,10 (7H, m).	Rt = 5,83 phút, m/z = 627,2 $[M+H]^+$, 649,3 $(M+Na)^+$
3		Benzyl este của axit 4-amino-piperidin-1-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,02 (1H, m), 7,95-7,90 (2H, m), 7,90-7,79 (4H, m), 7,69-7,62 (2H, m), 7,40-7,26 (5H, m), 6,64 (1H, d, J=1,76 Hz), 5,05 (2H, s), 3,77-3,63 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,08-2,84 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,65 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,07 (1H, m).	Rt = 5,50 phút, m/z = 670,3 $[M+H]^+$
4		1-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2,2,2-triflo-etanon	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,34 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,01 (1H, m), 7,95-7,90 (2H, m), 7,90-7,78 (4H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=1,75 Hz), 3,98 (1H, m), 3,73-3,53 (2H, m), 3,35-3,22 (1H, m), 3,10-2,97 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,77 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,26-1,08 (1H, m).	Rt = 5,20 phút, m/z = 632,3 $[M+H]^+$

(còn tiếp)

5		(S)-1-pyridin-4-yl-etylamin	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (1H, t, J=7 Hz), 8,59-8,53 (1H, m), 8,53-8,49 (1H, m), 7,82-7,68 (4H, m), 7,65 (1H, bs), 7,62-7,52 (3H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 6,55 (0,5H, d, J=1,77 Hz)*, 6,53 (0,5H, d, J=1,77 Hz)*, 4,81-4,67 (1H, m), 1,95 (1,5H, s)*, 1,92 (1,5H, s)*, 1,41 (1,5H, d, J=7 Hz)*, 1,34 (1,5H, d, J=7 Hz)*.	Rt = 3,81 phút, m/z = 558,0 $[M+H]^+$
6		(R)-1-pyridin-4-yl-etylamin	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (1H, t, J=7 Hz), 8,59-8,53 (1H, m), 8,53-8,49 (1H, m), 7,82-7,68 (4H, m), 7,65 (1H, bs), 7,62-7,52 (3H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 6,55 (0,5H, d, J=1,77 Hz)*, 6,53 (0,5H, d, J=1,77 Hz)*, 4,81-4,67 (1H, m), 1,95 (1,5H, s)*, 1,92 (1,5H, s)*, 1,41 (1,5H, d, J=7 Hz)*, 1,34 (1,5H, d, J=7 Hz)*.	Rt = 3,80 phút, m/z = 558,0 $[M+H]^+$
8		tert-butyl este của axit (trans-4-amino-xyclohexyl)-carbamic	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,80 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,78-7,66 (4H, m), 7,62-7,58 (3H, m), 7,55-7,50 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,32-4,32 (1H, bs), 3,48-3,36 (2H, m), 1,98-1,90 (3H, m), 1,87 (3H, s), 1,82-1,73 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,30 - 1,07 (4H, m).	Rt = 5,52 phút, m/z = 650,3 $[M+H]^+$, 672,3 $[M+Na]^+$

(còn tiếp)

9		N,N-dimetyl-trans-xyclohexan-1,4-diamin	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,66 (4H, m), 7,64-7,57 (3H, m), 7,52 (1H, dm, J=7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,46-3,35 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,91-1,75 (3H, m), 1,89 (3H, s), 1,31-0,99 (4H, m).	Rt = 3,80 phút, m/z = 578,3 $[M+H]^+$
10		tert-butyl este của axit (3aS,5R,6aR)-5-amino-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,65 (4H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,55-7,49 (1H, m), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,02-3,85 (1H, m), 3,47-3,36 (2H, m), 3,21-3,21 (2H, m), 2,60-2,47 (2H, m), 2,32-2,20 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,30 - 1,10 (2H, m).	Rt = 5,66 phút, m/z = 662,5 $[M+H]^+$, m/z 684,4 $[M+Na]^+$
11		(S)-2-amino-1-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propan-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,04 (0,6H, d, J=6,6 Hz)*, 8,84 (0,4H, d, J=7,2 Hz)*, 8,07-8,00 (1H, m), 7,97-7,78 (6H, m), 7,66 (2H, m), 6,67-6,62 (1H, m)*, 4,46 (0,6H, quintet, J=6,6 Hz)*, 4,38 (0,4H, quintet, J=6,8 Hz)*, 3,54-3,30 (4H, m), 2,31-2,16 (4H, s), 2,19 (1,2H, s)*, 2,14 (1,8H, s)*, 1,92 (1,8H, s)*, 1,88 (1,2H, s)*, 1,09 (1,2H, d, J=6,7 Hz)*, 0,83 (1,8H, d, J=6,7 Hz)*.	Rt = 3,71 phút, m/z = 607,4 $[M]^+$

(còn tiếp)

12		tert-butyl este của axit (3aR,5S, 6aS)-5-amino-hexahydro-xyclopenta-[c]pyrol-2-carboxylic acid	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,77 (1H, dm, J=8,2 Hz), 7,74-7,66 (3H, m), 7,62 (1H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,53 (1H, dm, J=7,8 Hz), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,11 (1H, ddd, J=13,0, 13,0, 6,9 Hz), 3,58-3,37 (2H, m), 3,20-2,97 (2H, m), 2,77-2,62 (2H, m), 1,89 (3H, s), 1,83-1,65 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,43 (9H, s).	Rt = 5,68 phút, m/z = 662,4 $[M+H]^+$, 684,4 $[M+Na]^+$
13		(S)-2-amino-N-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propion-amit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,83 (0,6H, d, J=6,8 Hz)*, 8,80 (0,4H, d, J=7,2 Hz)*, 8,04 (1H, m), 7,98-7,79 (7H, m), 7,69-7,62 (2H, m), 6,66-6,62 (1H, m), 3,99-3,90 (1H, m), 3,50-3,35 (1H, m), 2,79-2,61 (2H, m)*, 2,20-2,09 (3H, m)*, 2,03-1,88 (2H, m), 1,90 (2H, s)*, 1,87 (1H, s)*, 1,71-1,59 (2H, m), 1,42-1,27 (2H, m), 1,11 (1H, d, J=6,7 Hz)*, 0,88-0,83 (2H, d, J=6,7 Hz)*.	Rt = 3,68 phút, m/z = 621,3 $[M+H]^+$
14		(S)-1-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-etylamin	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,71 (0,5H, d, J=7,5 Hz)*, 8,65 (0,5H, d, J=7,7 Hz)*, 8,03 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,92-7,74 (5H, m), 7,68 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,21-7,15 (3H, m), 6,95 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,63 (1H, d, J=6,1 Hz), 4,65-4,50 (1H, m), 3,38 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,32 (1,6H, d, J=6,8 Hz)*, 1,13 (1,4H, d, J=6,7 Hz)*.	Rt = 3,96 phút, m/z = 614,3 $[M+H]^+$

(còn tiếp)

15		1-(4-Amino-piperidin-1-yl)-3-dimetyl-amino-propan-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,33 (1H, d, J=7,1 Hz), 8,02 (1H, m), 7,96-7,83 (5H, m), 7,82 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,69-7,62 (2H, m), 6,64 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,99-3,86 (1H, m), 3,71-3,43 (2H, m), 3,15-3,01 (1H, m), 2,87-2,69 (1H, m), 2,41 (4H, s), 2,12 (6H, s), 1,90 (3H, s), 1,77-1,57 (1H, m), 1,50-0,89 (3H, m).	Rt = 3,74 phút, m/z = 635,4 [M+H]$^+$
16		Hợp chất trung gian D	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,99-8,94 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,96-7,80 (6H, m), 7,70-7,60 (2H, m), 6,91 (1H, rõ ràng d J=7,3 Hz), 6,64 (1H, s), 4,72 (1H, quintet J=7,1 Hz), 3,41 (2H, rõ ràng d J=9,1Hz), 2,12 và 2,09 (6H, 2xs)*, 1,90 và 1,87 (3H, 2xs)*, 1,33 và 1,16 (3H, 2xd J=6,7 Hz)*.	Rt = 3,70 phút, m/z = 605,4 [M+H]$^+$
17		1-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-dimetyl-amino-etanon	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 10,32 (0,3H, s)*, 8,30 (0,7H, d J=7,1 Hz)*, 7,95-7,78 (6H, m), 7,74-7,62 (3H, m), 6,68 (0,3H, d J=1,8Hz)*, 6,61 (0,7H, d J=1,8Hz)*, 3,90-3,74 (2H, m), 3,58-3,50 (1H, m), 3,08-3,0 (các pic bị che khuất bởi nước), 2,18 và 2,17 (6H, 2s)*, 1,86 (2H, s)*, 1,70 (1H, s)*, 1,69-1,40 (2H, m), 1,30-1,10 (1H, m).	Rt = 3,70 phút, m/z = 621,3 [M+H]$^+$

(còn tiếp)

18		(S)-2-Amino-N-metyl-N-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-propion-amit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO at 80°C): δ 8,86 (1H, br s), 7,92 (1H,s), 7,88-7,78 (6H, m), 7,65 (2H, d J=8,8 Hz),6,61 (1H, d J=1,7 Hz), 4,45 (1H, quintet J=6,7 Hz), 3,22 (1H,br s), 3,10-3,00 (1H, các pic bị che khuất một phần bởi nước), 2,92-2,76 (3H, m), 2,74-2,62 (2H, m), 2,12 (3H, br s), 1,88-1,74 (5H, m), 1,56-1,38 (3H, m), 1,22-0,88 (5H, m)	Rt = 3,74 phút, m/z = 649,5 [M+H]+
19		(S)-2-Amino-1-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-propan-1-on	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,10-8,80 (1H, 4xd)*, 8,05-8,00 (1H, m), 7,95-7,75 (6H, m), 7,72-7,62 (2H, m), 6,66-6,62 (1H, m), 4,52-4,36 (1H, m), 4,32-4,16 (1H, m), 3,76-3,60 (1H, m), 3,05-2,80 (1H, m), 2,70-2,55 (1H, m), 2,35-2,21 (1H, m), 2,20-2,16 (6H, m), 1,95-1,84 (3H, m), 1,76-1,64 (2,4H, m)*, 1,35-1,05 (4H, m), 0,87-0,78 (1,6H, m)*.	Rt = 3,70 phút, m/z = 635,4 [M]+
20		(S)-2-Amino-N-(2-dimetyl-amino-etyl)-N-metyl-propion-amit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,85 (1H, br s), 7,94-7,90 (1H, m), 7,89-7,77 (5H, m), 7,75-7,61 (3H, m), 6,61 (1H, d J=1,8Hz), 4,50-4,40 (1H, m), 3,50-3,20 (2H, m), 2,87 (3H, br s), 2,32 (2H, t J=6,6Hz), 2,12 (6H, s)1,85 (3H, br s), 1,20-0,85 (3H, br m).	Rt = 3,67 phút, m/z = 609,4 [M+H]+

(còn tiếp)

21		Hợp chất trung gian E	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,09 (d, 0,6H, J=8,75Hz)*, 8,95 (d, 0,4H, J=8,44Hz)*, 8,07 (s, 1H), 7,96-7,74 (m, 5H), 7,66 (d, 1H, J=8,65Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,55Hz), 6,92 (s, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,97-1,81 (m, 4H), 0,76 (d, 2H, rõ ràng dd, J=6,71), 0,62 (d, 2H, J=6,76Hz), 0,55 (d, 2H, J=6,72Hz).	Rt=3,89 phút, m/z = 633,4 $[M+H]^+$
22		Hợp chất trung gian F	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,01 (d, 0,6H, J=7,74Hz)*, 8,94 (d, 0,4H, J=7,72Hz)*, 8,06 (s, 1H), 7,97-7,78 (m, 5H), 7,67 (d, 1H, J=8,58Hz), 7,61 (d, 1H, J=8,47Hz), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=1,75Hz), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 6H), 1,96-1,84 (m, 3H), 1,83-1,63 (m,1H), 1,63-1,44 (m, 1H), 0,72 (t, 1H, J=7,17Hz), 0,52 (t, 2H, J=7,26Hz).	Rt=3,78 phút, m/z = 619,3 $[M+H]^+$
23		Hợp chất trung gian G	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95-7,82 (m, 6H), 7,64 (d, 2H, J=8,83Hz), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J=1,76), 3,32 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,89 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,77-0,65 (m, 1H).	Rt = 3,66 phút, m/z = 617,3 $[M+H]^+$

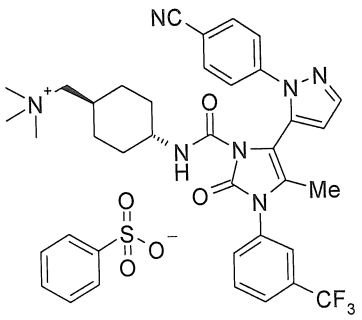
(còn tiếp)

24		Hợp chất trung gian H	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,12 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,94-7,80 (m, 6H), 7,61 (d, 2H, J=8,32Hz), 6,83 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J=1,75Hz), 3,37 (s, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,35 (d, 6H, J=7,56Hz).	Rt = 3,74 phút, m/z = 619,3 $[M+H]^+$
25		Hợp chất trung gian M	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,47 (d, 1H, J=23,78 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 5H), 7,64 (d, 2H, J=8,58Hz), 6,64 (d, 1H, J=1,69Hz), 5,76 (s, 1H), 3,88 (dd, 1H, J=42,07, 13,06Hz), 3,75-3,55 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,16-2,87 (m, 2H), 2,65 (q, 1H, J=13,37Hz), 2,13 (d, 6H, J=13,29Hz), 1,95 (s, 3H), 1,83-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,42-1,13 (m, 2H), 1,01 (s, 3H).	Rt = 3,79 phút, m/z = 635,3 $[M+H]^+$
26		N-(Trans-4-amino-xyclohexyl)-2-dimetyl-amino-axetamit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,20 (1H, d, J=7,48Hz), 8,01 (1H,s), 7,94-7,78 (6H, m), 7,66 (2H, d, J=8,78Hz), 7,45 (1H, d, J=8,37Hz), 6,63 (1H, d, J=1,75Hz), 3,59-3,42 (1H, m), 3,23-3,08 (1H, m), 2,79 (2H, s), 2,16 (6H, s), 1,88 (3H, s), 1,77-1,56 (3H, m), 1,46-1,34 (1H, m), 1,33-1,13 (3H, m), 1,11-0,96 (1H, m).	Rt = 3,72 phút, m/z = 635,3 $[M+H]^+$

(còn tiếp)

27		Hợp chất trung gian N	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,17 (1H, d, J=7,51Hz), 8,01 (1H, s), 7,93-7,78 (6H, m), 7,70-7,62 (3H, m), 6,63 (1H, d, J=1,76Hz), 3,17 -3,06 (1H, m), 2,89 (2H, t, J=6,38Hz), 2,81 (2H, s), 2,17 (6H, s), 1,89 (3H, s), 1,75-1,65 (1H, m), 1,58 (2H, br s), 1,46-1,26 (2H, m), 1,15-1,00 (1H, m), 0,95-0,76 (3H, m).	Rt = 3,85 phút, m/z = 649,4 [M+H]+
28		(S)-2-Amino-N-metyl-N-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propion-amit	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,08 (0,2H, d, J=6,64Hz)*, 9,03 (0,3H, d, J=6,66Hz)*, 8,90 (0,2H, d, J=7,41Hz)*, 8,82 (0,3H, d, J=7,37Hz)*, 8,03 (1H, s), 7,97-7,79 (7H, m), 7,71-7,60 (2H, m), 6,63 (1H, s), 4,50-4,31 (1H, m), 4,15-4,02 (1H, m), 3,31 (3H, s), 2,87-2,62 (5H, m), 2,19-2,08 (3H, m), 2,00-1,44 (8H, m), 1,42-1,21 (2H, m), 1,16-1,05 (1,5H, m)*, 0,82 (1,5H, d, J=6,62Hz)*.	Rt = 3,64 phút, m/z = 635,3 [M+H]+

Ví dụ 29



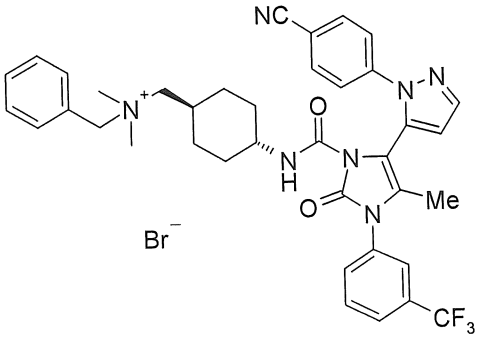
(*Trans*-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở Ví dụ 1 (120 mg, 0,2 mmol) trong THF (0,25 mL) được xử lý bằng metyl benzensulfonat (38 mg, 30 uL, 0,22mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Khối màu trắng thu được được pha loãng bằng dietyl ete (4 mL) và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và được làm đông khô từ axetonitril/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg, 0,19 mmol, 95%).

LCMS (Phương pháp 3): nhiệt độ trong phòng = 3,90 phút, m/z 606,4 [M]+

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,87-7,82 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,74 (1H, m), 7,74-7,67 (3H, m), 7,63 (1H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,54 (1H, dm, J=7,8 Hz), 7,37-7,29 (3H, m), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,39-3,20 (3H, m), 3,30 (9H, s), 1,95-1,69 (5H, m), 1,89 (3H, s), 1,27-1,06 (4H, m).

Ví dụ 30



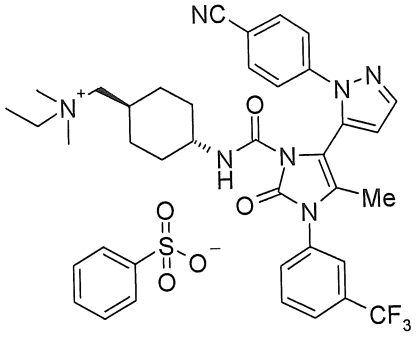
Benzyl-(*trans*-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-dimetyl-amoni bromua

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở Ví dụ 1 (120 mg, 0,2 mmol) trong THF (0,25 mL) được xử lý bằng benzyl bromua (38 mg, 27 uL, 0,22mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường sau đó được pha loãng bằng dietyl ete (3 mL) khiến cho tạo thành chất rắn màu trắng. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút sau đó chất rắn được thu hồi bằng cách lọc. Chất rắn được làm đông khô từ axetonitril/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (140 mg, 0,18 mmol, 90%).

LCMS (Phương pháp 3): nhiệt độ trong phòng = 4,25 phút, m/z 682,5 [M]+

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,67 (4H, m), 7,67-7,56 (5H, m), 7,54 (1H, dm, J=8,1 Hz), 7,50-7,38 (3H, m), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 5,10-5,00 (2H, m), 3,62-3,55 (1H, m), 3,46-3,30 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,24 (3H, s), 2,07-1,83 (4H, m), 1,89 (3H, s), 1,79-1,69 (1H, m), 1,34-1,14 (4H, m).

Ví dụ 31



(*Trans*-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat

Dung dịch chứa hợp chất nêu ở Ví dụ 1 (120 mg, 0,2 mmol) trong THF (0,25 mL) được xử lý bằng etyl benzensulfonat (38 mg, 30 uL, 0,22mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường, sau đó ở 50°C trong 3 ngày

tiếp theo, thu được khối dày màu trắng. Tiếp theo, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được nghiền với dietyl ete (3 mL). Phần còn lại được làm đông khô từ axetonitril/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này; (140 mg, 0,18 mmol, 90%).

LCMS (Phương pháp 3): nhiệt độ trong phòng = 3,93 phút, m/z 620,4 [M]+

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,88-7,83 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,66 (4H, m), 7,64- 7,56 (3H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,36-7,30 (3H, m), 6,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,60-3,51 (2H, m), 3,42-3,14 (4H, m), 3,22 (3H, s), 3,21 (3H, s), 1,95-1,69 (4H, m), 1,89 (3H, s), 1,32 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,28-1,02 (4H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong các Ví dụ 1, 29, 30 và 31. Trong bảng dưới đây khi các tín hiệu quay được nhận biết trong phổ NMR, các tín hiệu này được gắn bởi *.

Ví dụ	Cấu tạo	Amine	Phương pháp định lượng	1H NMR	LC-MS Phương pháp 3
32		1-metyl-piperidin-4-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,36 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,01 (1H, m), 7,94-7,80 (6H, m), 7,70-7,63 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 6,65 (1H, d, J=1,76 Hz), 3,54 (1H, m), 3,38-3,23 (4H, m), 3,04 (6H, s), 1,97-1,83 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,82-1,64 (2H, m), 1,54-1,43 (1H, m).	Rt = 3,55 phút, không quan sát thấy [M]$^+$, m/z = 408,2 [mạch bên M]-
33		(R)-1-metyl-pyrolidin-3-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,03-8,93 (1H, m)*, 7,88-7,81 (2H, m), 7,79 (1H, bs), 7,76-7,69 (3H, m), 7,68-7,57 (4H, m), 7,53 (1H, tm, J=7 Hz), 7,34-7,26 (3H, m), 6,61-6,53 (1H, m)*, 4,64-4,51 (1H, m), 4,01-3,83 (2H, m), 3,82-3,61 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,25 (3H, s), 2,62-2,48 (1H, m), 2,16-2,04 (1H, m), 1,84-1,75 (3H, m)*.	Rt = 3,53 phút, m/z = 550,2 [M]$^+$

(còn tiếp)

34		(S)-1-metyl-pyrolidin-3-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,03-8,93 (1H, m)*, 7,88-7,81 (2H, m), 7,79 (1H, bs), 7,76-7,69 (3H, m), 7,68-7,57 (4H, m), 7,53 (1H, tm, J=7 Hz), 7,34-7,26 (3H, m), 6,61-6,53 (1H, m)*, 4,64-4,51 (1H, m), 4,01-3,83 (2H, m), 3,82-3,61 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,25 (3H, s), 2,62-2,48 (1H, m), 2,16-2,04 (1H, m), 1,84-1,75 (3H, m)*.	Rt = 3,53 phút, m/z = 550,3 [M]+
35		1-(1-metyl-piperidin-4-yl)-etylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,35-8,28 (0,5H, m)*, 8,15-8,08 (0,5H, m)* 8,02 (1H, m), 7,98-7,88 (3H, m), 7,88-7,80 (3H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,34-4,26 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=1,75 Hz), 3,48-3,29 (2H, m), 3,23-3,12 (2H, m), 3,12-2,88 (6H, m), 1,99-1,89 (3H, m), 1,72-1,55 (2H, m), 1,55-1,35 (3H, m), 1,29-1,19 (1H, m), 0,99 (1,5H, d, J=6 Hz)*, 0,78 (1,5H, d, J=6 Hz)*.	Rt = 3,73 phút, m/z = 592,3 [M]+
36		(1S,3R,5R)-8-metyl-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-3-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,10 (1H, d, J=6 Hz), 7,87-7,80 (3H, m), 7,79-7,66 (4H, m), 7,64-7,53 (4H, m), 7,35-7,29 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=1,76 Hz), 4,14 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,92-3,83 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,24 (3H, s), 2,68-2,49 (2H, m), 2,45-2,33 (2H, m), 2,24-2,03 (2H, m), 1,91 (3H, s), 1,84-1,76 (1H, m), 1,64-1,56 (1H, m).	Rt = 3,86 phút, m/z = 590,3 [M]+

(còn tiếp)

37		(3aS,5R,6aR)-2-metyl-octahydro-xyclopenta[c]pyrol-5-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,71 (3H, m), 7,69-7,53 (5H, m), 7,30-7,27 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,09-3,99 (1H, m), 3,98-3,89 (2H, m), 3,55-3,45 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,17 (3H,s), 3,04-2,90 (2H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,86 (3H, s), 1,67-1,55 (2H, m).	Rt = 3,75 phút, m/z = 590,4 [M]+
38		Xem ví dụ 5	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,01-8,95 (0,5H, m)*, 8,92 - 8,81 (2,5H, m)*, 8,05-7,77 (9H, m), 7,71-7,64 (1H, m), 7,61-7,58 (2H, m), 7,58-7,51 (1H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 6,66-6,62 (0,5H, bs)*, 6,66-6,59 (0,5H, bs)*, 4,87-4,76 (1H, m), 4,35 (1,5H, s)*, 4,25 (1,5H, s)*, 1,91 (3H, s), 1,37 (1,5H, d, J=6,4 Hz)*, 1,31 (1,5H, d, J=6,4 Hz)*.	Rt = 3,77 phút, m/z = 572,2 [M]+
39		(1S,3S,5R)-8-metyl-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-3-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,89-7,83 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,77-7,71 (3H, m), 7,70-7,59 (4H, m), 7,57 (1H, dm, J=7,8 Hz), 7,35-7,29 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,18 (1H, bs), 4,03 (1H, bs), 3,99-3,85 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,40-2,29 (2H, m), 2,29-2,18 (2H, m), 1,99-1,88 (2H, m), 1,83 (3H, s), 1,83-1,74 (2H, m).	Rt = 3,81 phút, m/z = 590,3 [M]+

(còn tiếp)

40		1-Etyl-piperidin-4-ylamin	Ví dụ 31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (1H, d, J=6,7 Hz), 7,91-7,83 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,69-7,58 (5H, m), 7,33-7,27 (3H, m), 6,59 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,92-3,83 (1H, m), 3,63-3,52 (2H, m), 3,53-3,34 (6H, m), 2,02-1,88 (3H, m), 1,86 (3H, s), 1,83-1,77 (1H, m), 1,27-1,19 (6H, m).	Rt = 3,80 phút, m/z = 592,3 [M]+
41		Xem ví dụ 9	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,88-7,82 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,78-7,66 (4H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,36-7,28 (3H, m), 6,55 (1H, d, J=1,7 Hz), 3,68-3,52 (1H, m), 3,45-3,30 (1H, m), 3,19 (9H, s), 2,26-2,11 (2H, m), 2,08-1,98 (1H, m), 1,87 (3H, s), 1,86-1,82 (1H, m), 1,49-1,17 (4H, m).	Rt = 3,82 phút, m/z = 592,4 [M]+
42		Xem ví dụ 5	Ví dụ 31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,27 (0,4H, d, J=6,7 Hz)*, 9,25-9,19 (0,6H, m)*, 9,08- 9,00 (2H, m), 7,92-7,82 (3H, m), 7,81-7,52 (10H, m), 7,34-7,29 (3H, m), 6,69 (0,4H, d, J=1,7 Hz)*, 6,66 (0,2H, d, J=1,7 Hz)*, 6,56 (0,4H, d, J=1,7 Hz)*, 4,99-4,60 (3H, m), 1,87-1,84 (3H, m)*, 1,61 (1,3H, t, J=7,3 Hz)*; 1,55-1,48 (1,7H, m)*, 1,48-1,40 (3H, m).	Rt = 3,86 phút, m/z = 586,3 [M]+

(còn tiếp)

43		Xem ví dụ 9	Ví dụ 30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,77 Hz), 7,78-7,67 (4H, m), 7,64-7,53 (6H, m), 7,50-7,40 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=1,77 Hz), 5,00-4,89 (2H, m), 3,85 (1H, tm, J=12 Hz), 3,54-3,44 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,46-2,28 (2H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,74-1,62 (2H, m), 1,45-1,19 (2H, m).	Rt = 4,17 phút, m/z = 668,4 [M]+
44		Xem ví dụ 9	Ví dụ 31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,88-7,84 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,67 (4H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,55 (1H, dm, J=7,6 Hz), 7,36-7,28 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,57-3,32 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,24-2,01 (3H, m), 1,96-1,84 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,58-1,19 (4H, m), 1,33 (3H, t, J=6,8 Hz).	Rt = 3,86 phút, m/z = 606,4 [M]+
45		N,N-dimetyl-cis-xyclohexan-1,4-diamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,86-7,82 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,73 (3H, m), 7,68 (1H, tm, J=7,8 Hz), 7,64-7,55 (4H, m), 7,33-7,28 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,82 (1H, tm, J=11,6 Hz), 3,76-3,69 (1H, m), 3,22-3,20 (9H, s), 2,13-1,98 (2H, m), 1,94 (3H, s), 1,93-1,84 (1H, m), 1,69-1,44 (2H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,36-1,19 (2H, m).	Rt = 3,70 phút, m/z = 592,4 [M]+

(còn tiếp)

46		N,N-dimetyl-cis-xyclohexan-1,4-diamin Ví dụ 30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 (1H, d, J=6,2 Hz), 7,83 (1H, d, J=1,77 Hz), 7,81-7,75 (3H, m), 7,72 (1H, tm, J=7,5 Hz), 7,67-7,58 (6H, m), 7,49-7,42 (3H, m), 6,59 (1H, d, J=1,77 Hz), 4,86 (2H, s), 4,34-4,22 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,35-2,24 (1H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 2,04 - 1,92 (1H, m), 1,98 (3H, s), 1,88-1,77 (1H, m), 1,76-1,56 (3H, m), 1,51-1,39 (1H, m).	Rt = 4,10 phút, m/z = 668,5 $[M]^+$
47		1-metyl-1-pyridin-4-yl-etylamin Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,35 (1H, s), 8,88 (2H, d, J=6,7 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,82-7,70 (5H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=1,75 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,33-7,29 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,75 Hz), 4,28 (3H, s), 1,91 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,42 (3H, s).	Rt = 3,88 phút, m/z = 586,4 $[M]^+$
48		N,N-dimetyl-cis-xyclohexan-1,4-diamin Ví dụ 31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (1H, d, J=6,3 Hz), 7,88-7,83 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=1,76 Hz), 7,79-7,73 (3H, m), 7,68 (1H, tm, J=7,8 Hz), 7,65-7,57 (4H, m), 7,33-7,28 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=1,76 Hz), 3,79-3,64 (2H, m), 3,48 (2H, q, J=7 Hz), 3,13 (3H, s), 3,10 (3H, s), 2,12-1,87 (4H, m), 1,95 (3H, s), 1,76-1,50 (3H, m), 1,44-1,30 (1H, m), 1,36 (3H, t, J=7 Hz).	Rt = 3,76 phút, m/z = 606,4 $[M]^+$

(còn tiếp)

49		Xem ví dụ 11	Ví dụ 30	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,12-8,90 (1H, m)*, 8,09-7,98 (1H, m)*, 7,97-7,81 (6H, m), 7,73-7,63 (2H, m), 7,60 - 7,46 (5H, m), 6,67-6,64 (1H, m), 4,72-4,46 (3H, m), 4,23-4,05 (1H, m), 4,03-3,89 (1H, m), 3,78- 3,62 (1H, m), 3,61 - 3,29 (5H, m), 3,06-2,95 (3H, m), 1,98-1,82 (3H, m), 1,22-1,11 (1H, m)*, 0,95-0,80 (2H, m)*.	Rt = 4,03 phút, m/z = 697,5 [M]+
50		Xem ví dụ 11	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,05 (0,6H, d, J=6,5 Hz)*, 8,96 (0,4H, d, J=6,9 Hz)*, 8,07-8,00 (1H, m)*, 7,97-7,79 (6H, m), 7,72-7,65 (2H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 6,66-6,64 (1H, m)*, 4,59-4,48 (1H, m), 3,88-3,64 (4H, m), 3,45-3,27 (4H, m), 3,20-3,06 (6H, m)*, 1,94 (1,9H, s)*, 1,86 (1,1H, s)*, 1,14 (1H, d, J=7,2 Hz)*, 0,86 (2H, d, J=6,7 Hz)*.	Rt = 3,72 phút, m/z = 621,4 [M]+
51		7-metyl-7-aza-spiro[3,5]-non-2-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,42 (1H, d, J=7,4 Hz), 8,00 (1H, s), 7,95-7,79 (6H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,33-7,28 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,88 (1H, tdt, J=7,8, 7,8, 7,9 Hz), 3,27-3,12 (4H, m), 3,02 (6H, s), 2,18-1,97 (2H, m), 1,90 (3H, s), 1,85 - 1,64 (5H, m), 1,50 - 1,42 (1H, m).	Rt = 3,85 phút, m/z = 604,4 [M]+

(còn tiếp)

52		Xem ví dụ 6	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,26 (0,4H, d, J=6,9 Hz)* 9,22 (0,6H, d, J=6,0 Hz)* 8,94 (1H, d, J=6,4 Hz)*, 8,91 (1H, d, J=6,2 Hz)* 7,89-7,78 (3H, m), 7,78-7,68 (4H, m), 7,68-7,61 (3H, m), 7,61-7,51 (3H, m), 7,34-7,28 (3H, m), 6,68 (0,5H, d, J=1,7 Hz)* 6,61 (0,1H, d, J=1,7 Hz)* 6,55 (0,4H, d, J=1,7 Hz)* 4,91 (0,4H, td, J=14,0, 7,0 Hz)* 4,82 (0,6H, td, J=13,8, 6,9 Hz)* 4,45 (1,2H, s)* 4,35 (0,3H, s)* 4,33 (1,5H, s)* 1,87-1,83 (3H, m), 1,44-1,39 (3H, m).	Rt = 3,76 phút, m/z = 572,3 [M]+
53		4-dimetylamin ometyl-cis-xyclohexyl-amin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,52 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,72 (3H, m), 7,68 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,64 (1H, m), 7,62-7,56 (3H, m), 7,34-7,27 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,69-3,62 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J=13,4, 3,6 Hz), 3,30 (9H, s), 3,21 (1H, dd, J=13,4, 4,8 Hz), 1,94 (3H, s), 1,94-1,84 (1H, m), 1,70-1,52 (4H, m), 1,45-1,20 (3H, m), 1,13-1,04 (1H, m).	Rt = 3,83 phút, m/z = 606,4 [M]+
54		4-dimetylamin ometyl-cis-xyclohexyl-amin	Ví dụ 30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 (1H, d, J=6,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,79-7,72 (3H, m), 7,71 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,67-7,58 (6H, m), 7,51-7,39 (3H, m), 6,57 (1H, d, J=1,8 Hz), 5,06-4,95 (2H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 3,34-3,25 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,29-2,18 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,82-1,64 (4H, m), 1,62-1,52 (1H, m), 1,50-1,41 (1H, m), 1,41-1,27 (1H, m), 1,18-1,05 (1H, m).	Rt = 4,21 phút, m/z = 682,4 [M]+

(còn tiếp)

55		4-dimetylaminomethyl-cis-xyclohexyl-amin	Ví dụ 31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,89-7,83 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,78-7,71 (3H, m), 7,69 (1H, tm, J=7,8 Hz), 7,64 (1H, m), 7,62-7,56 (3H, m), 7,34-7,28 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 3,72-3,64 (1H, m), 3,63-3,51 (2H, m), 3,32 (1H, dd, J=13,6, 3,7 Hz), 3,23 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,16 (1H, dd, J=13,6, 4,9 Hz), 2,01-1,89 (1H, m), 1,96 (3H, s), 1,74-1,54 (3H, m), 1,52-1,20 (4H, m), 1,33 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,04 (1H, m).	Rt = 3,88 phút, m/z = 620,4 $[M]^+$
56		(3aR,5S, 6aS)-2-metyl-octahydro-xyclopenta-[c]pyrol-5-ylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,87-7,82 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,77 (1H, dm, J=7,8 Hz), 7,74-7,66 (3H, m), 7,61 (1H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,53 (1H, dm, J=8,4 Hz), 7,36-7,29 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,21-4,13 (1H, m), 4,08-3,99 (1H, m), 3,98-3,90 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,162,95 (4H, m), 1,88 (3H, s), 1,88-1,83 (1H, m), 1,83-1,75 (1H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 1,58-1,46 (1H, m).	Rt = 3,76 phút, m/z = 590,4 $[M]^+$
57		Xem ví dụ 13	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,82 (1H, d, J=6,9 Hz), 8,12-7,99 (2H, m), 7,96-7,79 (6H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,61-7,58 (2H, m), 7,32-7,29 (3H, m), 6,65 (1H, d, J=1,7 Hz), 4,02-3,89 (1H, m), 3,80-3,67 (1H, m), 3,37-3,29 (4H, m), 3,14-2,98 (6H, 4 x s)*, 1,99-1,83 (5H, s), 1,81-1,66 (2H, m), 1,16 (1H, d, J=6,7 Hz)*, 0,94-0,84 (2H, m)*.	Rt = 3,64 phút, m/z = 635,3 $[M]^+$

(còn tiếp)

58		Xem ví dụ 14	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,76 (0,5H, d, J=7,2 Hz)*, 8,69 (0,5H, d, J=7,6 Hz)*, 8,03 (1H, m), 7,99-7,78 (6H, m), 7,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,64-7,55 (3H, m), 7,47-7,29 (6H, m), 7,19 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,69-6,60 (1H, m), 4,74-4,58 (1H, m), 4,57-4,40 (2H, m), 3,02 (4,5H, s)*, 2,97 (4,5H, s)*, 1,95-1,89 (3H, m), 1,35 (1,5H, d, J=7,0 Hz)*, 1,17 (1,5H, d, J=6,9 Hz)*.	Rt = 3,95 phút, m/z = 628,4 [M]+
59		(R)-1-(4-dimetylamino metyl-phenyl)-etylamin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,75 (0,5H, d, J=7,2 Hz)*, 8,69 (0,5H, d, J=7,7 Hz)*, 8,03 (1H, m), 7,99-7,78 (6H, m), 7,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,62-7,58 (3H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 7,22-7,15 (1H,m), 6,68-6,60 (1H, m), 4,73-4,58 (1H, m), 4,56-4,41 (2H, m), 3,05-2,95 (9H, m)*, 1,96-1,89 (3H, m), 1,35 (1,5H, d, J=6,7 Hz)*, 1,17 (1,5H, d, J=6,6 Hz)*.	Rt = 3,95 phút, m/z = 628,4 [M]+
60		Hợp chất trung gian B	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,08 (1H, d, J=7,1 Hz), 8,05 (1H, m), 7,96-7,83 (6H, m), 7,69-7,62 (2H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 6,66-6,62 (1H, m), 5,04-4,95 (1H, m), 4,81-4,75 (2H, m)*, 3,19-3,10 (9H, m)*, 1,93 (1,5H, s)*, 1,92 (1,5H, s)*, 1,39-1,33 (3H, m).	Rt = 3,84 phút, m/z = 620,4 [M]+

(còn tiếp)

61		Xem ví dụ 17	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,38-8,33 (1H, m), 8,01 (1H, s), 7,94-7,80 (6H, m), 7,70-7,65 (2H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,33-7,27 (3H, m), 6,65 (1H, d, J=1,8Hz), 4,41 (2H, s), 4,05-3,91 (1H, m), 3,59-3,46 (2H, m), 3,21 (9H, s), 3,13-3,03 (1H, m), 2,90-2,82 (1H, m), 1,91 (3H, s), 1,77-1,67 (1H, m), 1,55-1,20 (3H, m).	Rt = 3,77 phút, m/z = 635,4 [M]+
62		Xem ví dụ 18	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,89 (1H, br s), 7,92 (1H, s), 7,90-7,78 (6H, m), 7,67-7,59 (4H, m), 7,30-7,21 (3H, m), 6,61 (1H, d J=1,7 Hz), 4,47 (1H, br S), 3,44-3,14 (6H, m), 3,10-3,00 (6H 2xs tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước), 2,95-2,75 (3H, br m), 2,00-1,80 (4H, br m), 1,75-1,45 (4H, br m), 1,25-0,85 (3H, br m).	Rt = 3,74 phút, m/z = 663,4 [M]+
63		Hợp chất trung gian C	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,10 (0,45H, d J=7,0 Hz), 9,00 (0,55H, d J=7,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,00-7,75 (6H, m), 7,72-7,64 (2H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,67-6,62 (1H, m), 5,04-4,90 (3H, m), 3,19-3,15 (9H, m), 1,93-1,88 (3H, m), 1,39-1,28 (3H, m).	Rt = 3,54 phút, m/z = 620,4 [M]+

(còn tiếp)

64		Xem ví dụ 16	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,07-8,97 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,96-7,80 (6H, m), 7,70-7,56 (4H, m), 7,39 (1H, s),7,34-7,28 (3H, m), 6,65 (1H, s), 4,84-4,72 (1H, m), 4,68 và 4,65 (2H, 2xs)*, 3,01 (9H,br s), 1,92 và 1,89 (3H, 2xs)*, 1,35 và 1,20 (3H, 2xd J=6,8 Hz)*.	Rt = 3,74 phút, m/z = 619,4 [M]+
65		Xem ví dụ 15	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,40-8,31 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,95-7,88 (3H, m), 7,88-7,78 (3H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,61-7,55 (2H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 6,65 (1H, d J=1,7 Hz), 4,00-3,88 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 3,56-3,45 (3H, m), 3,17—3,00 (10 H, chồng lặp s và m), 2,90-2,75 (3H, m), 1,91 (3H, s), 1,74-1,64 (1H, m), 1,52-1,334 (2H, m), 1,28-1,14 (1,3H, m)*, 1,04-0,90 (0,7H, m)*.	Rt = 3,72 phút, m/z = 649,5 [M]+
66		3-metyl-3-aza-spiro[5,5]undec-9-yl amin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,40-8,31 (1H, m), 8,02 (1H, s), 7,95-7,88 (3H, m), 7,88-7,78 (3H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,61-7,55 (2H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 6,65 (1H, d J=1,7 Hz), 4,00-3,88 (1H, m), 3,75-3,60 (1H, m), 3,56-3,45 (3H, m), 3,17—3,00 (10 H, chồng lặp s và m), 2,90-2,75 (3H, m), 1,91 (3H, s), 1,74-1,64 (1H, m), 1,52-1,334 (2H, m), 1,28-1,14 (1,3H, m)*, 1,04-0,90 (0,7H, m)*.	Rt = 3,87 phút, m/z = 632,4 [M]+

(còn tiếp)

67		Cis-3-dimetylaminomety l-xyclobutyl-amin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,41 (1H, d J=7,7 Hz), 8,00 (1H, s), 7,93-7,80 (6H, m), 7,66 (2H, d J=8,8 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 3,86-3,74 (1H, m), 3,36-3,28 (tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước, được cho là 2H), 2,98 (9H, s), 2,44-2,20 (3H, m), 1,90 (3H, s), 1,78-1,66 (1H, m), 1,63-1,51 (1H, m).	Rt = 3,71 phút, m/z = 578,3 [M]+
68		Trans-3-dimetylaminomety l-xyclobutyl-amin	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,54 (1H, d J=6,5Hz), 8,01 (1H, s), 7,94-7,80 (6H, m), 7,67 (2H, d J=8,9 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,28 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 3,94-3,83 (1H, m), 3,40 (2H, d J=6,8 Hz), 2,97 (9H, s), 2,81-2,70 (1H, m), 2,13-2,04 (2H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,93-1,80 (4H, chồng lặp m và s).	Rt = 3,73 phút, m/z = 578,3 [M]+
69		Xem ví dụ 19	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,0-8,96 (0,8H, m)*, 8,83 (0,2H, d J=7,1Hz)*, 8,06-8,00 (1H, m), 7,96-7,80 (6H, m), 7,71-7,63 (2H, m), 7,62-7,56 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 7,64 (1H, br s), 4,56-4,38 (2H, m), 4,02-3,86 (1H, m), 3,62-3,48 (1,4H, m)*, 3,06-2,92 (9H, m), 2,60-2,52 (pic bị che khuất một phần bởi dung môi, 0,6H)*, 2,20-2,00 (2H, m), 1,96-1,84 (3H, m), 1,68-1,36 (2,4H, m)*, 1,24-1,10 (2H, m), 0,88-0,80 (1,6H, m)*.	Rt = 3,70 phút, m/z = 649,4 [M]+

(còn tiếp)

70		Xem ví dụ 19	Ví dụ 30	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,08-8,98 (0,8H, m)* 8,85 (0,2H, d, J=6,9 Hz)* 8,50 (1H, s), 8,06-8,00 (1H, m), 7,98-7,76 (6H, m), 7,72-7,62 (2H, m), 7,60-7,46 (5H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 4,60-4,40 (4H, m), 4,02-3,90 (1,4H, m)* 3,68-2,95 (0,6H pic bị che khuất một phần bởi nước)* 2,91-2,77 (6H, m), 2,65-2,45 (1H, m, bị che khuất một phần bởi dung môi), 2,40-2,15 (2H, m), 1,98-1,84 (3H, m), 1,84-1,55 (2H, m), 1,18-1,10 (1,2H, m)* 0,91-0,81 (1,8H, m)*.	Rt = 4,01 phút, m/z = 725,4 [M]+
71		Xem ví dụ 20	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,99 (0,6H, d J=6,6 Hz)* 8,88 (0,4H, d J=7,1 Hz)* 8,05-8,00 (1H, m), 7,95-7,80 (6H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,66-6,62 (1H, m), 4,49-4,38 (1H, m), 3,86-3,50 (2H, m), 3,44-3,36 (2H, tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước), 3,10-3,02 (9H, 2xs)*, 3,00-2,94 (3H, 2xs)* 1,93 (1,8H, s)* 1,86 (1,2H, s)* 1,18-1,10 (1,2H, m)* 0,92-0,84 (1,8H, m)*.	Rt = 3,78 phút, m/z = 623,4 [M]+
72		Xem ví dụ 9	Ví dụ 30 (sử dụng 3-clometyl-[1,2,4]-oxadi-azol)	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,89 (1H, s), 8,21 (1H, d J=7,4 Hz), 8,01 (1H, s), 7,93-7,80 (6H, m), 7,67 (2H, d J=8,9 Hz), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 4,89 (2H, s), 3,34-3,20 (2H, tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước), 3,07 (6H, s), 2,20-2,10 (2H, m), 1,92-1,80 (4H, m), 1,70-1,50 (3H, m), 1,28-1,00 (2H, m)	Rt = 3,84 phút, m/z = 660,4 [M]+

(còn tiếp)

73		Xem ví dụ 21	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,15 (d, 0,6H, J=8,50Hz)*, 9,04 (d, 0,4H, J=8,50Hz)*, 8,06 (s, 1H), 7,97-7,77 (m, 6H), 7,67 (d, 1H, J=8,65Hz), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 3,07 (s, 9H), 1,99-1,87 (m, 3H), 0,81 (q, 2H, J=3,24Hz), 0,66 (d, 1,5H, J=6,76Hz)*, 0,59 (d, 1,5H, J=6,73Hz)*.	Rt=3,90 phút, m/z = 647,4 [M]+
74		Xem ví dụ 22	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,06-8,98 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 6H), 7,67 (d, 1H, J=8,95Hz), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, J=1,71Hz), 4,75-4,59 (m, 3H), 3,07-2,94 (m, 9H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,86-1,52 (m, 2H), 0,75 (t, 1H, J=7,27Hz), 0,57 (t, 2H, J=7,27Hz).	Rt=3,80 phút, m/z = 633,4 [M]+
75		Xem ví dụ 9	Ví dụ 30 (using 3-clometyl-5-metyl-isox-azol)	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,21 (1H, d J=7,4 Hz), 8,01 (1H, s), 7,93-7,88 (3H, m), 7,88-7,80 (3H, m), 7,67 (2H, d J=8,8 Hz), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 6,51 (1H, d J=0,8 Hz), 4,63 (2H, s), 3,36-3,15 (1H tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước), 2,99 (6H, s), 2,48 (3H, s tín hiệu bị che khuất một phần bởi dung môi), 2,22-2,10 (2H, m), 1,96-1,80 (4H, m), 1,75-1,50 (3H, m), 1,32-1,02 (3H, m).	Rt = 3,96 phút, m/z = 673,4 [M]+

(còn tiếp)

76		Xem ví dụ 9	Ví dụ 30 (bằng cách sử dụng 5-clometyl-1,3-dimetyl-1H-pyr-azol)	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,32 (1H, d J=7,5 Hz), 8,02 (1H, s), 7,94-7,89 (3H, m), 7,88-7,80 (3H, m), 7,68 (2H, d J=8,8 Hz), 6,65 (1H, d J=1,7 Hz), 6,31 (1H, s), 4,58 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,50-3,20 (1H tín hiệu bị che khuất một phần bởi nước), 2,86 (6H, s), 2,24-2,12 (5H, m), 2,02-1,82 (4H, m), 1,74-1,52 (4H, m), 1,36-1,20 (1H, m), 1,18-1,06 (1H, m).	Rt = 3,87 phút, m/z = 686,5 [M]+
77		Hợp chất trung gian J	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,19 (1H, d J=7,4 Hz), 8,06 (1H, t J=5,5 Hz), 8,01 (1H, s), 7,90-7,79 (6H, m), 7,66 (2H, d J=8,8 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,27 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,7 Hz), 3,47-3,40 (2H, m), 3,35-3,25 (2H, tín hiệu bị che khuất bởi nước), 3,20-3,10 (1H, m), 3,06 (9H, s), 2,08-1,98 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,78-1,64 (3H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,39-1,10 (3H, m), 1,01-0,90 (1H, m).	Rt = 3,76 phút, m/z = 663,4 [M]+
78		Xem ví dụ 24	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96-7,80 (m, 6H), 7,63-7,55 (m, 4H), 7,36-7,25 (m, 4H), 6,59 (d, 2H, J=1,75Hz), 4,63 (s, 2H), 2,95 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 1,40 (d, 6H).	Rt = 3,76 phút, m/z = 633,4 [M]+

(còn tiếp)

79		Xem ví dụ 23	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 6H), 7,65 (d, 2H, J=8,85Hz), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 4H), 6,64 (d, 1H, J=1,76), 4,59 (s, 2H), 2,97 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 1,38 (s, 2H), 1,32-1,18 (m, 1H), 0,82-0,67 (m, 1H).	Rt = 3,69 phút, m/z = 631,3 [M]+
80		Hợp chất trung gian K	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,52 (1H, d J=7,1 Hz), 8,10-8,04 (2H, m), 7,94-7,80 (6H, m), 7,65 (2H, d J=8,8 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 3,57-3,50 (1H, m), 3,48-3,40 (2H, m), 3,36-3,28 (1H, tín hiệu bị che khuất bởi nước), 3,07 (9H, s), 2,16-2,08 (2H, m), 1,94 (3H, s), 1,56-1,10 (8H, m). Tín hiệu béo bị chồng lặp ở phạm vi rộng và bị che khuất một phần bởi tín hiệu nước.	Rt = 3,67 phút, m/z = 663,4 [M]+
81		Hợp chất trung gian P	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ 8,43 (1H, d J=7,7Hz), 8,08 (1H, t J=5,7Hz), 8,01 (1H, s), 7,92-7,80 (6H, m), 7,65 (2H, d J=8,9Hz), 7,61-7,57 (3H, m), 7,34-7,28 (5H, m) (bezylat ~1,6 đương lượng), 6,64 (1H, d J=1,8Hz), 3,89-3,77 (1H, m), 3,49-3,41 (2H, m), 3,36-3,28 (pic bị che khuất bởi tín hiệu nước), 3,06 (9H, s), 2,65-2,55 (1H, m), 2,32-2,10 (2H, m), 1,98-1,85 (4H, m), 1,84-1,74 (1H, m).	Rt = 3,60 phút, m/z = 635,4 [M]+

(còn tiếp)

82		Hợp chất trung gian Q	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ 8,23 (1H, d J=7,4Hz), 8,02 (1H, s), 7,94-7,78 (6H, m), 7,67 (2H, d J=8,4 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,8Hz), 4,42 (2H, br s), 3,65-3,60 (2H, m), 3,25-3,15 (1H, m), 3,10 (9H, s), 2,32-2,23 (1H, m), 1,92-1,80 (5H, m), 1,78-1,70 (1H, m), 1,50-1,14 (4H, m), 1,06-0,93 (1H, m).	Rt = 3,94 phút, m/z = 664,4 $[M]^+$
83		Hợp chất trung gian O	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d6): δ 8,45 (1H, d J=7,6Hz), 8,08 (1H, t J=5,7Hz), 8,00 (1H, s), 7,93-7,80 (6H, m), 7,65 (2H, d J=8,8Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,64 (1H, d J=1,8 Hz), 4,12-4,00 (1H, m), 3,49-3,42 (2H, m), 3,35-3,30 (2H, tín hiệu bị che khuất bởi nước), 3,07 (9H, s), 2,83-2,74 (1H, m), 2,26-2,04 (3H, m), 1,96-1,86 (4H, m).	Rt = 3,66 phút, m/z = 635,4 $[M]^+$
84		Xem ví dụ 25	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.43 (s, 1H), 8.03 (s,1H), 7,96-7,80 (m, 6H), 7,65 (d, 2H, J=7,84Hz), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,64 (d, 1H, J=1,72Hz), 4,44-4,25 (m, 2H), 3,91 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,20 (s, 9H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86 (d, 1H, J=13,33Hz), 1,66 (t, 1H, J=14,32Hz), 1,49-1,19 (m, 2H), 1,00 (s, 3H).	Rt = 3,86 phút, m/z = 649,4 $[M]^+$

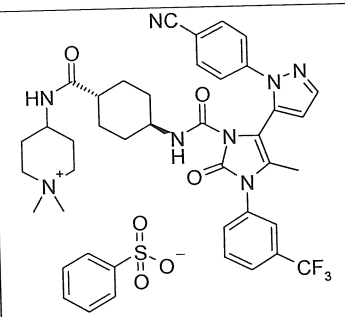
(còn tiếp)

85		Hợp chất trung gian I	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,11 và 9,05 (1H, 2 x d, J=7,1Hz)*, 8,08-8,01 (1H, m), 7,97-7,80 (6H, m), 7,72-7,61 (3H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 6,65 (1H, s), 4,99-4,88 (1H, m), 4,58 và 4,56 (2H, 2 x s)*, 3,02 và 3,04 (9H, 2 x s)*, 1,94 và 1,92 (3H, 2 x s)*, 1,45 và 1,29, 2 x d, J=7Hz)*.	Rt = 3,79 phút, m/z = 635,3 [M]+
86		Xem ví dụ 27	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,50-8,36 (0,5H, m)*, 8,18 (0,5H, d, J=7,52Hz)*, 8,03-7,96 (1H, m), 7,94-7,72 (7H, m), 7,72-7,63 (2H, m), 7,63-7,54 (2H, m), 7,36-7,25 (3H, m), 6,72 (0,4H, d, J=1,80Hz)*, 6,63 (0,6Hz, d, J=1,75Hz)*, 4,08-4,03 (2H, m), 3,63-3,56 (1H, m), 3,21-3,17 (9H, m), 3,03-2,90 (2H, m), 2,04-1,95 (0,6H, m)*, 1,90 (1,4H, s)*, 1,81-1,55 (4H, m), 1,47-1,20 (2H, m), 1,03-0,79 (2H, m).	Rt = 3,85 phút, m/z = 663,5 [M]+

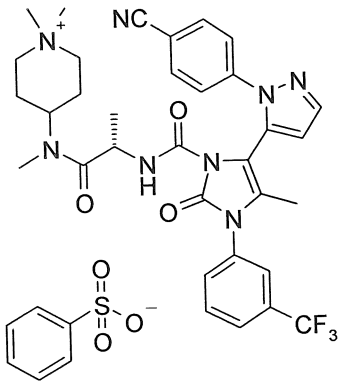
87		Xem ví dụ 26	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.38 (1H, d, J=7,60Hz), 8.23 (1H, d, J=7.42Hz), 8.01 (1H, s), 7, 94-7,78 (6H, m), 7,66 (2H, d, J=8,82Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,34-7,26 (3H, m), 6,64 (1H, d, J=1,75Hz), 4,00 (2H, s), 3,58-3,46 (1H, m), 3,18 (10H, s), 1,89 (3H, s), 1,79-1,66 (3H, m), 1,46-1,37 (1H, m), 1,33-0,96 (4H, m).	Rt = 3,84 phút, m/z = 649,3 $[M]^+$

(còn tiếp)

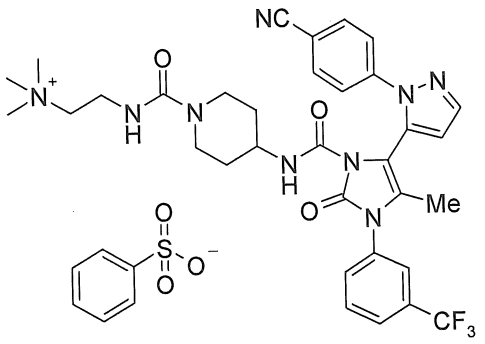
88		Hợp chất trung gian R	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,88-7,78 (3H, m), 7,78-7,66 (4H, m), 7,64-7,56 (3H, m), 7,56-7,49 (1H, m), 7,39-7,31 (3H, m), 6,65 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,81-4,67 (1H, m), 4,31-4,09 (1H, m), 3,99-3,88 (1H, m), 3,50-3,37 (1H, m), 3,35-3,09 (10H, m), 2,66-2,51 (1H, m), 2,46-2,27 (2H, m), 2,23-2,10 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,93-1,85 (3H, m), 1,85-1,36 (7H, m), 1,22-0,95 (2H, m).	Rt = 3,80 phút, m/z = 703 $[M]^+$
89		Hợp chất trung gian L	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,89-7,84 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78-7,66 (4H, m), 7,64-7,56 (3H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 6,56 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,89-3,71 (4H, m), 3,52-3,39 (1H, m), 3,34 (9H, s), 3,13 (3H, s), 2,38 (1H, tt, J = 11,7, 6,4 Hz), 2,04-1,96 (1H, m), 1,91-1,79 (4H, m), 1,75-1,66 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m), 1,26-1,01 (2H, m).	Rt = 3,85 phút, m/z = 677 $[M]^+$

90		Hợp chất trung gian S	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 8,10 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,88-7,82 (2H, m), 7,80 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 7,77-7,66 (3H, m), 7,65-7,62 (1H, m), 7,62-7,52 (3H, m), 7,40-7,35 (3H, m), 6,54 (1H, d, *J* = 1,9 Hz), 4,21-4,11 (1H, m), 4,05-3,93 (2H, m), 3,51 (3H, m), 3,37-3,24 (3H, m), 3,19-3,11 (3H, s), 2,23-2,09 (2H, m), 2,04-1,90 (3H, m), 1,89-1,83 (3H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,70-1,53 (4H, m), 1,42-1,28 (2H, m), 0,87-0,63 (2H, m).	Rt = 3,79 phút, m/z = 689 $[M]^+$

(còn tiếp)

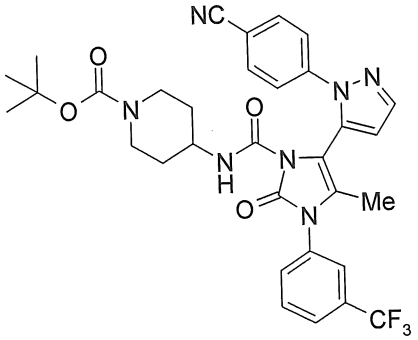
91		Xem ví dụ 28	Ví dụ 29	^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,01 (1H, td, J=6,47, 56,69Hz), 8,03 (1H, d, J=7,69Hz), 7,97-7,78 (6H, m), 7,72-7,63 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 6,67-6,62 (2H, m), 4,58-4,26 (2H, m), 3,56-3,36 (4H, m), 3,19-3,01 (6H, m), 2,84 (2H, d, J=9,09Hz), 2,76 (1H, d, J=14,75Hz), 2,27-1,99 (2H, m), 1,94 (2H, d, J=7,62Hz), 1,88 (1H, d, J=5,27Hz), 1,67-1,44 (2H, m), 1,12 (1,5H, d, J=6,63Hz)*, 0,83 (1,5H, t, J=6,84Hz)*.	Rt = 3,65 phút, m/z = 649,3 [M]+

Ví dụ 92



{2-[(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Hợp chất trung gian 92A

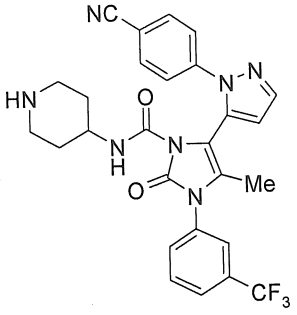


Tert-butyl este của axit 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic

Hợp chất trung gian 92A được tổng hợp từ 4-amino-1-BOC-piperidin bằng phương pháp nêu ở Ví dụ 1 với hiệu suất 85%.

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 2,03 phút, m/z = 658,4 [M+Na]+

Hợp chất trung gian 92B

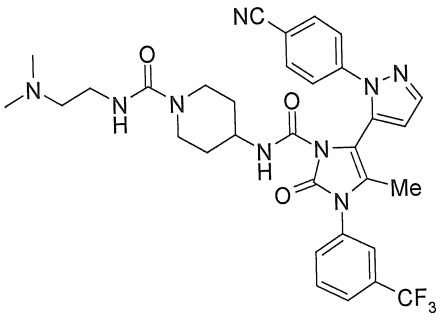


Piperidin-4-ylamit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic

Hợp chất trung gian 92A (525 mg, 0,83 mmol) được khuấy trong DCM (6 mL) with TFA (1,5 mL) và nước (50 mg) for 1,5 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng một lượng DCM nữa và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$. Pha nước được chiết bằng một lượng DCM nữa và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được làm bay hơi để thu được Hợp chất trung gian 92B ở dạng bọt màu vàng nhợt (466 mg).

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 1,30 phút, m/z = 536,3 [M+H]+

Hợp chất trung gian 92C



(2-dimetylamino-etyl)-amit của axit 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic

1,1'-Cacbonyldiimidazol (73,5 mg, 0,45 mmol) được khuấy trong THF khan (1,5 mL) khi N,N-dimetyletylendiamin (35 mg, 0,40 mmol) được bổ sung. Sau khi

khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa Hợp chất trung gian 92B (175 mg, 0,33 mmol) trong THF khan (1,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ và dung môi được làm bay hơi và dịch đặc được làm phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Tinh chế bằng SPE trên silic oxit (5 g) rửa giải bằng 5% MeOH trong DCM, bổ sung tiếp 2M metanol amoniac (1%, 2%, 3% và 4%) từ từ để thu được Hợp chất trung gian 92C (121 mg, 57%).

LCMS (Phương pháp 7) nhiệt độ trong phòng = 2,41 phút, m/z = 650,1 [M+H]+

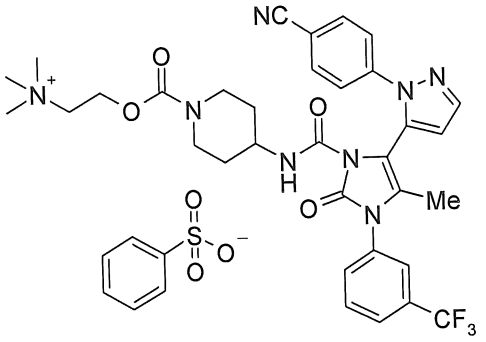
{2-[(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Hợp chất trung gian 92C bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 29.

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,30 (1H, d, J=7,0Hz), 8,01 (1H, br s), 7,93-7,88 (3H, m), 7,88-7,79 (3H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,35-7,26 (3H, m), 6,82 (1H, t, J=5,8Hz), 6,64 (1H, d, J=1,8Hz), 3,63 (2H, br t, J=15Hz), 3,48-3,36 (3H, m), 3,35-3,29 (2H, m, bị che khuất một phần bởi nước), 3,07 (9H, s), 2,82 (2H, br t, J=11,4Hz), 1,91 (3H, s), 1,67-1,56 (1H, m), 1,42-1,32 (1H, m), 1,28-1,15 (1H, m), 1,07-0,93 (1H, m).

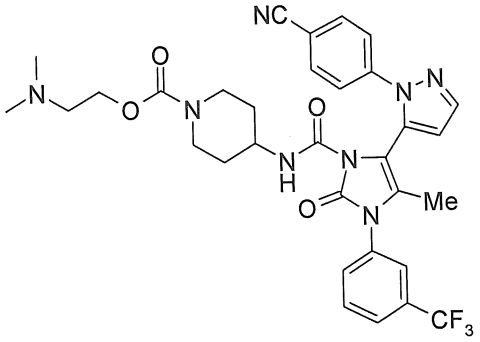
LCMS (Phương pháp 3) nhiệt độ trong phòng = 3,74 phút, m/z = 665,3 [M]+

Ví dụ 93



[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Hợp chất trung gian 93A



2-dimetylamino-etyl este của axit 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic

Hợp chất trung gian 93A được tổng hợp bằng quy trình tương tự đối với Hợp chất trung gian 92C, bằng cách sử dụng N,N-dimetyletanolamin. Hỗn hợp gồm 1,1'-cacbonyldiimidazol (21 mg, 0,13 mmol) và N,N-dimetyletanolamin (10 mg, 0,11 mmol) được khuấy trong 1 giờ trước khi bổ sung Hợp chất trung gian 92B (50 mg, 0,093 mmol). Tinh chế bằng oxit silic SPE (5 g) rửa giải bằng 5% và 10% MeOH trong DCM thu được Hợp chất trung gian 93A (25 mg, 42%).

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 1,38 phút, m/z = 651,4 [M+H]+

[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

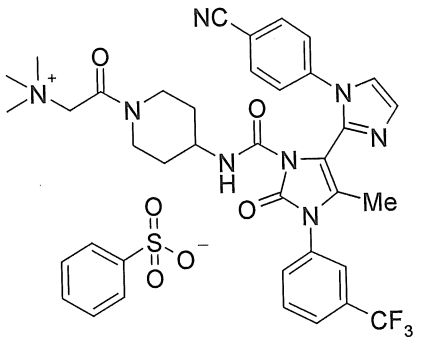
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Hợp chất trung gian 93A bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 29.

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,33 (1H, d, J=7,1Hz), 8,02 (1H, s), 7,95-7,88 (3H, m), 7,88-7,80 (3H, m), 7,66 (2H, m), 7,62-7,59 (2H, m), 7,35-7,26

(3H, m), 6,64 (1H, d, J=1,6Hz), 4,41(2H, s), 3,74-3,56 (4H, m), 3,53-3,41 (1H, m), 3,10 (9H, s), 2,96 (2H, br s), 1,92 (3H, s), 1,74-1,58 (1H, m), 1,46-1,19 (2H, m), 1,13-0,97 (1H, m).

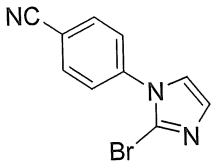
LCMS (Phương pháp 3) nhiệt độ trong phòng = 3,71 phút, m/z = 664,3 [M]+

Ví dụ 94



[2-(4-{[1-(4-xyano-phenyl)-5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1',2'-dihydro-1H-[2,4']biimidazolyl-3'-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Hợp chất trung gian 94A



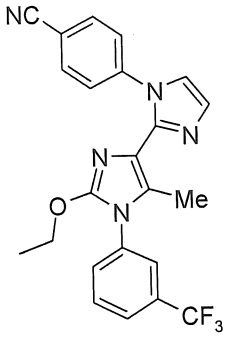
4-(2-Bromo-imidazol-1-yl)-benzonitril

4-Imidazol-1-yl-benzonitril (5,0 g, 29,6 mmol) được hòa tan trong dioxan và N-bromosuxinimit (5,26 g, 29,6 mmol) được bổ sung. Dung dịch được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch được gạn khỏi phần cặn dạng gôm và được làm bay hơi để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được nghiền với EtOAc để thu được chất rắn màu kem, chất này được tinh chế tiếp bằng sắc ký sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được Hợp chất trung gian 11 (0,79 g) ở dạng chất rắn màu vàng nhợt.

LCMS (Phương pháp 1) nhiệt độ trong phòng = 2,44 phút, m/z 248 và 250

(Br isotop)

Hợp chất trung gian 94B



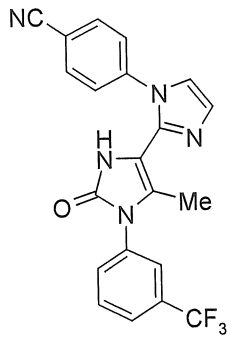
4-[2'-etoxy-5'-metyl-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1'H-[2,4']biimidazolyl-1-yl]-benzonitril

2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (19 mg, 0,04 mmol), (2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)paladi(II) diclorua (15,7 mg, 0,02 mmol), tetrahydroxydiboron (270 mg, 3 mmol) và kali axetat (294 mg, 3 mmol) được trộn trong lọ được nạp nitơ. Dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxy-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-imidazol (Hợp chất trung gian A4, 349 mg, 1 mmol) trong IMS (10 ml) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch chứa K_2CO_3 (1,8M, 1,66ml) được bổ sung, sau đó bổ sung huyền phù gồm 4-(2-bromo-imidazol-1-yl)-benzonitril (Hợp chất trung gian 94A, 248 mg, 1 mmol) trong THF. Tiếp tục gia nhiệt qua đêm ở 80°C.

Sau khi làm mát, hỗn hợp được lọc qua celite, rửa bằng EtOAc, và được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được chiết vào EtOAc, được gạn, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và làm bay hơi. Thực hiện tinh chế bằng sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 20% đến 100% EtOAc-xyclohexan. Thành phần được rửa giải thứ ba là hợp chất nêu ở đề mục này (91 mg, 21%).

LCMS (Phương pháp 2) nhiệt độ trong phòng = 2,73 phút, m/z 438,3

Hợp chất trung gian 94C



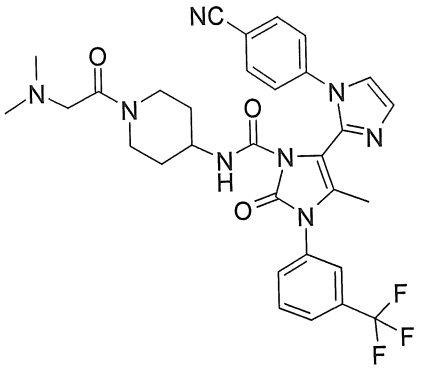
4-[5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-2',3'-dihydro-1'H-[2,4']biimidazolyl-1-yl]-benzonitril

4-[2'-etoxy-5'-metyl-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1'H-[2,4']biimidazolyl-1-yl]-benzonitril (Hợp chất trung gian 94B, 170 mg, 0,39 mmol), axeton (5 ml) và 1M HCl (3 ml) được gia nhiệt cùng nhau ở 60°C trong 3,5 giờ. HCl đậm đặc (0,5 ml) được bổ sung và gia nhiệt tiếp tục qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội và hầu hết axeton được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Dung dịch được bazơ hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ và hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng được lọc khỏi và được sấy ở 50°C. Hiệu suất 150 mg (94%).

LCMS (Phương pháp 3): nhiệt độ trong phòng = 3,61 phút, m/z 410,1 [M+H]+

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 10,47 (1H, s), 8,05-7,99 (2H, m), 7,79-7,73 (3H, m), 7,72 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,68-7,63 (1H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=1,4 Hz), 1,70 (3H, s).

Hợp chất trung gian 94D



1-(4-xyano-phenyl)-5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1',2'-dihydro-1H-[2,4']biimidazolyl-3'-carboxylic acid [1-(2-dimetylamino-axetyl)-piperidin-4-yl]-amit

Bổ sung trietylamin (25 mg, 0,244 mmol) và 4-nitrophenyl cloformat (30 mg, 0,146 mmol) vào hợp chất trung gian 94C (50 mg, 0,122 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 1-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-dimetyl-amino-etanon (45 mg, 0,244 mmol) trong DCM (0,5 ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm phân bố giữa DCM và dung dịch 10% K_2CO_3, lớp nước được chiết tiếp 2 lần bằng DCM và dịch chiết kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi.

LCMS (Phương pháp U2) nhiệt độ trong phòng = 0,99 phút, m/z = 621 [M+H]+. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

[2-(4-{[1-(4-xyano-phenyl)-5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1',2'-dihydro-1H-[2,4']biimidazolyl-3'-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat

Hợp chất trung gian 94D thô (0,12 mmol) được khuấy với metyl benzensulphonat (23 mg, 0,13 mmol) trong THF (0,5 mL) ở 20°C qua đêm. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC (C18, 0% đến 50% axetonitril/nước chứa 0,1% axit formic. Các phân đoạn thích hợp được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34 mg, 35%).

^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,49 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 7,25Hz), 7,98 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,75Hz), 7,91-7,86 (1H, m), 7,86-7,77 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,42Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,72Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,41Hz), 4,43 (2H, s), 4,07-3,94 (1H, m), 3,65-3,45 (2H, m), 3,21 (9H, s), 3,15-3,00 (2H, m), 2,94-2,82 (1H, m), 1,90 (3H, s), 1,65 (2H, br s), 1,44-1,03 (3H, m).

LCMS (Phương pháp 3) nhiệt độ trong phòng = 3,16 phút, m/z = 635,3 [M]+.

Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm hiệu lực trong thử nghiệm

hoạt tính enzym elastaza bạch cầu trung tính người (HNE).

Thử nghiệm enzym HNE

Thử nghiệm được thực hiện trong các đĩa 96 lỗ với tổng thể tích thử nghiệm là 100 µL. Nồng độ cuối của enzym elastaza (elastaza bạch cầu người, Sigma E8140) là 0,00072 U/mL. Cơ chất peptit (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Calbiochem #324740) được sử dụng ở nồng độ cuối là 100 µM. Nồng độ cuối của DMSO là 1% trong dung dịch đệm thử nghiệm (0,05M Tris.HCl, 0,1M NaCl, 0,1M $CaCl_2$, 0,0005% brij-35, pH 7,5). Phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym và ủ ở 25°C trong 30 phút. Sau khi ủ, dừng phản ứng bằng cách bổ sung chất ức chế trypsin đậu nành (Sigma T9003) ở nồng độ cuối 50 µg/lỗ. Mức phát huỳnh quang được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa huỳnh quang Molecular Devices bằng cách sử dụng chiều dài bước sóng kích thích là 380 nm và chiều dài bước sóng phát xạ là 460 nm.

Đáp ứng nồng độ đối với mỗi hợp chất được thực hiện và ảnh hưởng của hợp chất ở mỗi thí nghiệm được biểu thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm ức chế của mức phát huỳnh quang của enzym đối chứng. Đường cong phụ thuộc liều lượng được lập đồ thị và hiệu lực của hợp chất (IC_{50}) được xác định. Hợp chất được thử nghiệm ít nhất trong hai thí nghiệm riêng rẽ. Giá trị IC_{50} đối với các hợp chất ở Ví dụ thử nghiệm, điển hình theo sáng chế, được chỉ ra trong bảng:

Bảng

Ví dụ	Sự ức chế HNE
1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 49, 50, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	++++
2, 33, 45, 46, 48, 52, 53, 54, 55, 59, 80	+++

Trong bảng trên đây, mức ức chế enzym HNE (giá trị IC_{50}) được chỉ ra như sau: 1-10 nM '+++'; <1 nM '++++'.

Mô hình LPS/fMLP

Chuột cống đực Sprague-Dawley được gây tê một cách nhẹ nhàng và được cho dùng tá dược lỏng (chẳng hạn 0,2% Tween 80 trong nước muối đối với nghiên cứu chế phẩm ướt hoặc lactoza đối với nghiên cứu bột khô) hoặc hợp chất, qua khí quản, ở thời điểm trước khi dùng liều mong muốn (trước khi dùng fMLP, chẳng hạn 1 giờ, 12 giờ hoặc 24 giờ)

Bốn giờ trước khi dùng fMLP, chuột được gây tê nhẹ nhàng và được cho dùng LPS (chẳng hạn 0,5ml/kg dung dịch PBS 20µg/ml) qua đường khí quản.

Ba mươi đến bốn mươi phút trước khi dùng fMLP, chuột được gây tê lần cuối bằng uretan. Chuột được đặt trên một tấm thảm nóng và duy trì gây tê cho đến khi chuột bị giết và được đưa đi BAL.

Bốn giờ sau khi thử thách với LPS, chuột được cho dùng fMLP (chẳng hạn 0,5ml/kg dung dịch PBS 0,6mg/ml) qua đường khí quản.

Chuột bị giết một giờ sau khi dùng fMLP, ống thở và BALF được thu hồi. Thử nghiệm hoạt tính elastaza được thực hiện để đánh giá hàm lượng elastaza có mặt trong BALF.

Mô hình HNE

Chuột cống đực Sprague-Dawley được gây tê nhẹ nhàng và được cho dùng tá dược lỏng (chẳng hạn 0,2% Tween 80 trong nước muối đối với nghiên cứu chế phẩm ướt hoặc lactoza đối với nghiên cứu bột khô) hoặc hợp chất, qua đường khí quản.

Ba mươi đến bốn mươi phút trước khi dùng HNE, chuột được gây tê lần cuối bằng uretan. Chuột được đặt trên thảm nóng và duy trì gây tê cho đến khi chuột bị giết để dùng cho BAL.

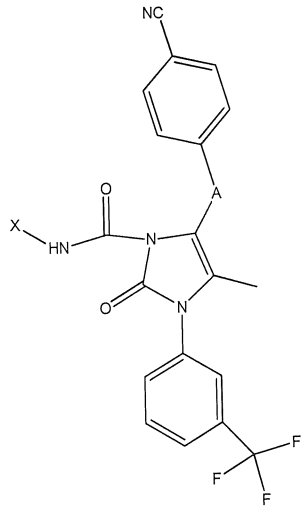
Ba giờ sau khi dùng hợp chất/tá dược lỏng, chuột được cho dùng PBS làm mẫu đối chứng hoặc HNE (chẳng hạn 0,1ml dung dịch 1000U/ml trong PBS) qua đường khí quyển.

Chuột bị giết một giờ sau khi dùng iHNE, ống thở và BALF được thu hồi.

Sự tích tụ tế bào hồng cầu trong BALF được đánh giá bằng cách so màu quang phổ, bằng cách xác định hàm lượng haemoglobin trong BALF.

YÊU CẦU BẢO HỘ

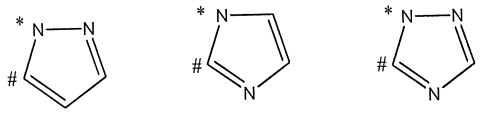
1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó



(I)

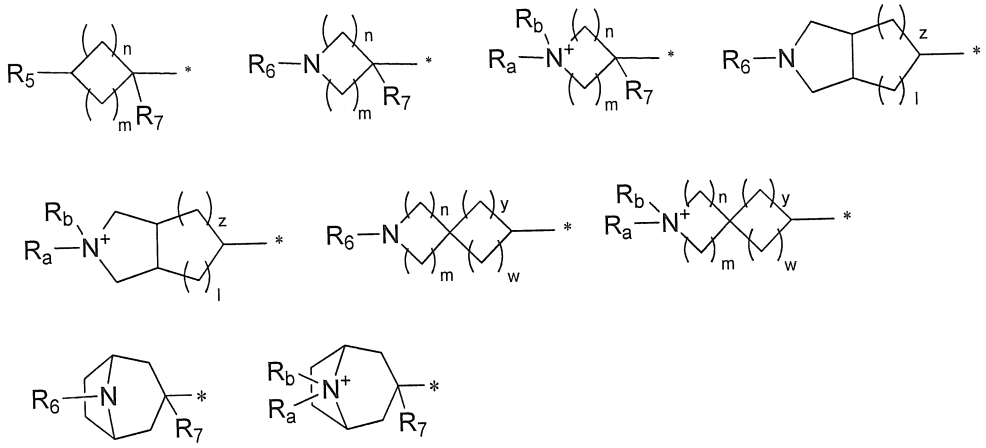
trong đó:

A được chọn từ nhóm gồm:

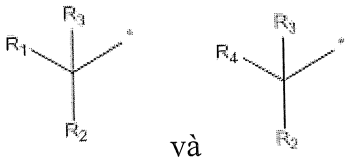


trong đó nguyên tử nitơ được chỉ rõ với dấu hoa thị * được liên kết với nhóm 4-xyanophenyl và nguyên tử cacbon được chỉ rõ với dấu # được liên kết với nguyên tử cacbon của vòng 2-oxo-2,3-dihydroimidazol;

X được chọn từ nhóm gồm:

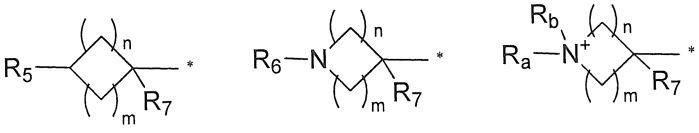


hoặc được chọn từ nhóm gồm:



và

R_1 được chọn từ nhóm gồm:



n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

m bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

t bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

w là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

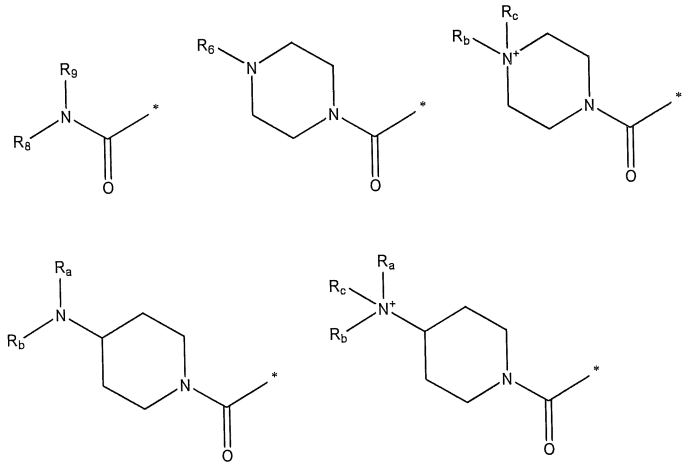
z bằng 0 hoặc 1;

l bằng 0 hoặc 1;

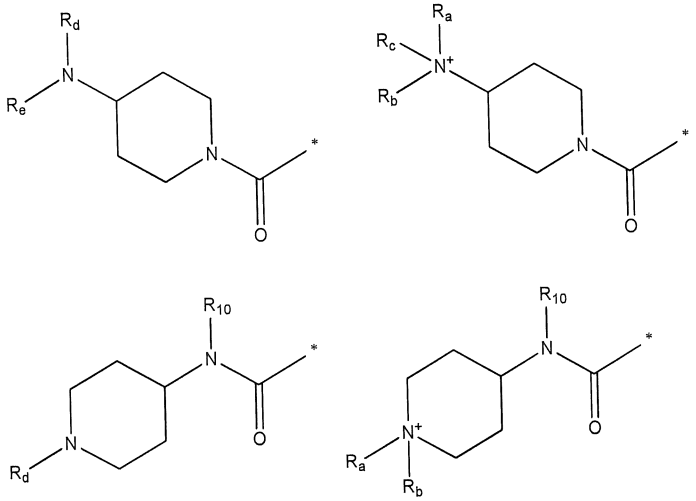
R_2 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R_3 là -(C_1-C_4)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc R_2 và R_3 có thể cùng nhau tạo thành xycloalkyl;

R_4 được chọn từ nhóm gồm -arylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -arylen-(C_1-C_4)-alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -heteroarylen-(C_1-C_4)-alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và heteroaryl, trong đó bất kỳ trong số arylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -arylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -heteroarylen-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ và heteroaryl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều -(C_1-C_4)alkyl hoặc **R_4** được chọn từ nhóm gồm:



$\mathbf{R_5}$ được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-NH- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -$(CH_2)_t$-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)-$N(R_{10})$(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)$N(R_{10})$(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-N^+ $R_aR_bR_c$, hoặc được chọn từ nhóm gồm:



$\mathbf{R_6}$ được chọn từ nhóm gồm aryl-(C_1-C_4)alkylen-OCO-, $CF_3C(O)$-, aryl-(C_1-C_4)alkylen, mạch thẳng hoặc mạch nhánh (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ -C(O)-$N(R_{10})$(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)$N(R_{10})$(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$;

$\mathbf{R_a}$ là -(C_1-C_4)alkyl;

$\mathbf{R_b}$ là -(C_1-C_4)alkyl;

R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, aryl-(C_1-C_4)alkylen và heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen, trong đó heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -(C_1-C_4)alkyl;

R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_e là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_7 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

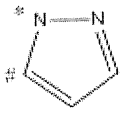
R_8 là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

R_9 được chọn từ nhóm gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-(C_1-C_4)alkylen-, (C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e và (C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$;

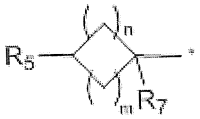
R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl;

trong đó bất kỳ trong số heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl và aryl-(C_1-C_4)alkylen này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và OR_7 và trong đó nguyên tử nitơ trong các nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl có thể là bậc bốn.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là

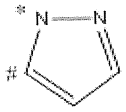


X là

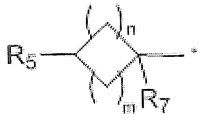


n bằng 2 hoặc 3; **m** bằng 0 hoặc 2; R_7 là –H; R_5 được chọn từ aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, mạch thẳng hoặc mạch nhánh (C_1-C_4)alkyl-OC(O)-NH, $C(O)O(C_1$-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -$(CH_2)_t$NHC(O)-(C_1-C_4)alkylen-N^+ $R_aR_bR_c$ và -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ - trong đó **t** bằng 0 hoặc 1, R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl, heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen và aryl-(C_1-C_4)alkylen, R_d và R_e độc lập là -(C_1-C_4)alkyl, R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là



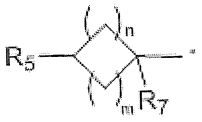
X là



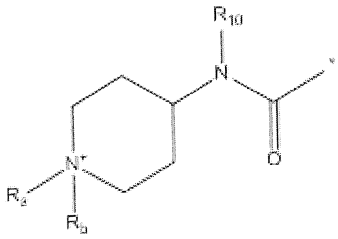
n bằng 1 hoặc 2; **m** bằng 1 hoặc 2; R_7 là –H; R_5 là $-(CH_2)_t-N^+R_aR_bR_c$, trong đó **t** bằng 0 hoặc 1, R_a và R_b độc lập là $-(C_1-C_4)$alkyl, R_c được chọn từ $-(C_1-C_4)$alkyl,
heteroaryl-(C_1-C_4)alkylen và aryl-(C_1-C_4)alkylen.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là

X là

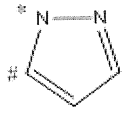


n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H; R_5 là

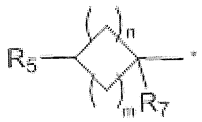


R_a là $-(C_1-C_4)$alkyl; R_b là $-(C_1-C_4)$alkyl; R_{10} là -H hoặc $-(C_1-C_4)$alkyl.

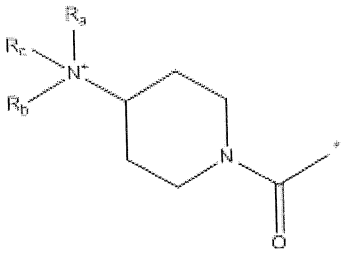
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là



X là



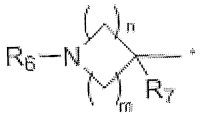
n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H; R_5 là



R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là

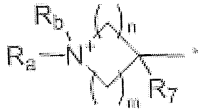
X là



n bằng 2; **m** bằng 2; R_7 là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_6 được chọn từ aryl-(C_1-C_4)alkylenoxy-, aryl-(C_1-C_4)alkylen-OCO-, $CF_3C(O)$-, -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-NR_dR_e, -C(O)O-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, -C(O)N(R_{10})(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$, và -C(O)-(C_1-C_4)alkylen-$N^+R_aR_bR_c$ trong đó R_d là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_e là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl, R_a là -(C_1-C_4)alkyl; R_b là -(C_1-C_4)alkyl; R_c được chọn từ -(C_1-C_4)alkyl; R_{10} là -H hoặc -(C_1-C_4)alkyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **A** là

X là



n bằng 1 hoặc 2; **m** bằng 2; R_7 là –H hoặc -(C_1-C_4)alkyl; R_a và R_b độc lập là -(C_1-C_4)alkyl.

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

trans-(4-dimetylaminometyl-xyclohexyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

((1S,2S)-2-benzyloxy-xyclopentyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

benzyl este của axit 4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic;

[1-(2,2,2-triflo-axetyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

((S)-1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

((R)-1-pyridin-4-yl-etyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[3-(4-metoxy-benzyl)-3-aza-bixyclo[3.1.0]hex-6-yl]-amit của axit 5-[2-(4-

xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-carbamic;

(trans-4-dimetylamino-xyclohexyl)-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (3aS,5R,6aR)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic

[(S)-1-metyl-2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

tert-butyl este của axit (3aR,5S,6aS)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-hexahydro-xyclopenta[c]pyrol-2-carboxylic

[(S)-1-(1-metyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[(S)-1-(4-dimetylaminometyl-phenyl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[1-(3-dimetylamino-propionyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[1-(2-dimetylamino-axetyl)-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

{(S)-1-[metyl-(1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[(S)-2-(4-dimetylamino-piperidin-1-yl)-1-metyl-2-oxo-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

{(S)-1-[(2-dimetylamino-etyl)-metyl-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-2-metyl-propyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[(S)-1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-propyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-xyclopropyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[1-(5-dimetylaminometyl-oxazol-2-yl)-1-metyl-etyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[1-(2-dimetylamino-axetyl)-4-metyl-piperidin-4-yl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

[trans-4-(2-dimetylamino-axetylamino)-xyclohexyl]-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-

dihydro-imidazol-1-carboxylic;

{trans-4-[(2-dimetylamino-axetylamino)-metyl]-xyclohexyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

{(S)-1-[metyl-(1-metyl-piperidin-4-yl)-carbamoyl]-etyl}-amit của axit 5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-carboxylic;

(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

Benzyl-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-dimetyl-amoni bromua;

(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat;

4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-piperidini benzensulfonat;

(R)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-pyrolidini benzensulfonat;

(S)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dimetyl-pyrolidini benzensulfonat;

4-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat;

(1S,3R,5R)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-8,8-dimetyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan benzen sulfonat;

(3aS,5R,6aR)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2,2-dimetyl-octahydro-xyclopenta[c]pyrolium benzen sulfonat;

4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat;

(1R,3S,5S)-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-8,8-dimetyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan benzen sulfonat;

4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1,1-dietyl-piperidini benzen sulfonat;

(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-etyl-pyridini benzen sulfonat;

Benzyl-(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-amoni bromua;

(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat;

(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-

trimetyl-amoni benzen sulfonat;

Benzyl-(cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-amoni bromua;

4-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1-metyl-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat;

(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat;

1-Benzyl-4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-1-metyl-piperazin-1-ium bromua;

4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-1,1-dimetyl-piperazin-1-ium benzen sulfonat;

2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-7,7-dimetyl-7-azonia-spiro[3.5]nonan benzen sulfonat;

4-((R)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-1-metyl-pyridini benzen sulfonat;

(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

Benzyl-(cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-dimetyl-amoni bromua;

(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-etyl-dimetyl-amoni benzen sulfonat;

(3aR,5S,6aS)-5-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2,2-dimetyl-octahydro-xyclopenta[c]pyrolium benzen sulfonat;

4-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionylamino)-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat;

[4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-benzyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[4-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-benzyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[5-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

4-{[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-metyl}-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat;

[5-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-oxazol-5-

ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[3-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

9-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-3,3-dimetyl-3-azonia-spiro[5.5]undecan benzen sulfonat;

(Cis-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

(Trans-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutylmetyl)-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[1-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

Benzyl-[1-((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-piperidin-4-yl]-dimetyl-amoni bromua;

{2-[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmetyl-amoni clorua;

[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-2-metyl-propyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-((S)-1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-dimetyl-(5-metyl-isoxazol-3-ylmetyl)-amoni clorua;

(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexyl)-(2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl)-dimetyl-amoni clorua;

{2-[(trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat

[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-1-metyl-etyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclopropyl)-oxazol-5-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

{2-[(Cis-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

{2-[(Cis-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclobutancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

{2-[(Trans-3-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-

xyclobutancacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-4-metyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

±[2-(1-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-etyl)-thiazol-4-ylmetyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

{[(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylmetyl)-carbamoyl]-metyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexylcarbamoyl)-metyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[1-(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-piperidin-4-yl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

{2-[(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-metyl-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

4-[(Trans-4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-xyclohexancacbonyl)-amino]-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat;

4-[((S)-2-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-propionyl)-metyl-amino]-1,1-dimetyl-piperidini benzen sulfonat;

{2-[(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyl)-amino]-etyl}-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(4-{[5-[2-(4-xyano-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-4-metyl-2-oxo-3-(3-triflometyl-phenyl)-2,3-dihydro-imidazol-1-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-cacbonyloxy)-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat;

[2-(4-{[1-(4-xyano-phenyl)-5'-metyl-2'-oxo-1'-(3-triflometyl-phenyl)-1',2'-dihydro-1H-[2,4']biimidazolyl-3'-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-yl)-2-oxo-etyl]-trimetyl-amoni benzen sulfonat.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và chất mang hoặc tá dược dược dụng.