



(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)



1-0034174

(51)⁸ C07D 405/14; C07K 14/705; A61P 1/04; (13) B
A61P 1/18; A61P 11/06; A61P 11/08;
A61P 11/14; A61P 17/04; A61P 19/02;
A61P 25/00; A61P 25/04; A61P 29/00;
A61P 3/10; A61P 37/08; A61P 43/00;
C07D 403/12; C07D 409/14; C07D
491/048; A61K 31/4439; A61K 31/506

(21) 1-2018-03893

(22) 03/02/2017

(86) PCT/JP2017/004134 03/02/2017

(87) WO 2017/135462 A1 10/08/2017

(30) 2016-021358 05/02/2016 JP

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/12/2018 369A

(73) EA PHARMA CO., LTD. (JP)

2-1-1, Irifune, Chuo-ku, Tokyo 104-0042, Japan

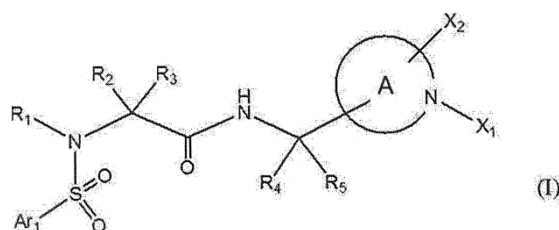
(72) KOBAYASHI, Kaori (JP); SUZUKI, Tamotsu (JP); OKUZUMI, Tatsuya (JP).

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

(54) DẪN XUẤT SULFONAMIT DỊ VÒNG VÀ THUỐC CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hoạt tính đối kháng TRPA1, thuốc chứa hợp chất này, chất đối kháng Ankyrin điện thế thụ thể thoáng qua 1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1 - TRPA1), và thuốc có thể sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

Hợp chất có công thức (I):



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong phần mô tả, hoặc muối dược dụng của nó, và thuốc chứa hợp chất này và tương tự có hoạt tính đối kháng TRPA1 và có thể sử dụng làm chất đối kháng TRPA1 và để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamid dị vòng mới có hoạt tính đối kháng Ankyrin điện thế thụ thể thoáng qua 1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1-TRPA1 và được phẩm chứa hợp chất này, cũng như thuốc có thể sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể tạm thời tiềm năng Ankyrin 1 (TRPA1) là kênh cation không chọn lọc thuộc siêu họ kênh điện thế thụ thể thoáng qua (Transient Receptor Potential-TRP). Giống như họ kênh TRP khác, nó có 6 vùng liên màng và tạo thành tetramer bao gồm 4 cụm nhỏ. TRPA1 là kênh ion phụ thuộc phối tử, mà thay đổi cấu tạo bằng sự liên kết của phối tử. Kết quả là kênh này mở để cho phép dòng nội bào các cation như canxi ion, natri ion và tương tự, nhờ đó kiểm soát điện thế màng của các tế bào. Đối với phối tử TRPA1, các chất kích thích tự nhiên (chẳng hạn, allylisothiocyanat (AITC), cinnamaldehyt và tương tự), các chất kích thích trong môi trường (chẳng hạn, formalin, acrolein và tương tự), các chất nội sinh (chẳng hạn, 4-hydroxynonenal và tương tự) và tương tự là đã biết (các tài liệu phi patent 1 - 3). TRPA1 được biết là cũng được hoạt hóa bằng cách kích thích lạnh, Ca^{2+} nội bào và tương tự (tài liệu phi patent 1). Nhiều phối tử như AITC, cinnamaldehyt và tương tự tạo thành liên kết cộng hóa trị với gốc cystein và gốc lyzin ở đầu cuối N trong tế bào chất, và hoạt hóa kênh này (tài liệu phi patent 2). Ngoài ra, Ca^{2+} nội bào được xem là liên kết với vùng tay EF đầu cuối N và mở kênh này (tài liệu phi patent 4). TRPA1 được báo cáo là biểu hiện cao trong các dây thần kinh giãn như dây thần kinh tủy sống, dây thần kinh phế vị, dây thần kinh sinh ba và tương tự. TRPA1 được báo cáo là được cùng biểu hiện với các tín hiệu liên quan đến cảm nhận đau như TRPV1, peptit liên quan đến gen calcitonin (CGRP), chất P và tương tự (các tài liệu phi patent 5 - 7).

Vì vậy, được cho là chỉ khi TRPA1 có mặt trong dây thần kinh giãn được hoạt hóa bằng các kích thích khác nhau, sự mở kênh và khử phân cực của màng tế bào diễn ra, các neuropeptit (CGRP, chất P) được giải phóng từ nút thần kinh, và nhận cảm như đau thụ cảm và tương tự được truyền.

Trên thực tế, có báo cáo là sự giảm bớt gen TRPA1 bằng phương pháp đối nghĩa đặc hiệu gen cải thiện chứng tăng nhận cảm đau mà gây ra bởi chứng viêm và thương tổn thần kinh ở mẫu đau (tài liệu phi patent 8). Ngoài ra, có báo cáo là trạng thái đau gây ra bởi formalin biến mất ở chuột thiếu hụt gen TRPA1 (tài liệu phi patent 9). Từ những vấn

đề nêu trên, TRPA1 được xem là đóng vai trò quan trọng trong việc truyền nhận cảm đau, và được kỳ vọng là đích điều trị các bệnh đi kèm chứng đau như cảm thụ đau, đau thần kinh và tương tự.

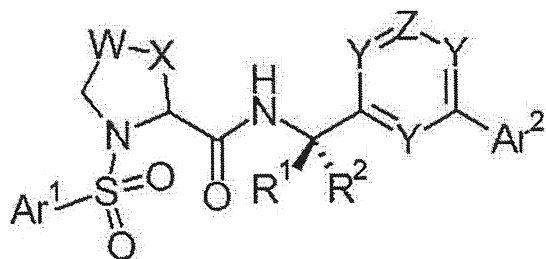
TRPA1 được biết là có biểu hiện cao trong dây thần kinh giãn hướng tâm hướng đến đường dạ dày-ruột như thực quản, dạ dày, ruột già và tương tự. Có báo cáo là sự giảm TRPA1 làm giảm phản ứng nhận cảm đau do sự giãn ra của dạ dày (tài liệu phi patent 10), và chứng tăng cảm giác đau ở ruột già gây ra bởi AITC và axit 2,4,6-trinitrobenzensulfonic (TNBS) được bình thường hóa ở chuột thiếu hụt gen TRPA1 (tài liệu phi patent 11). Từ vấn đề nêu trên, TRPA1 được gợi ý là đóng vai trò quan trọng trong việc truyền nhận thức-nhận cảm đau ở đường dạ dày-ruột, và được kỳ vọng là hữu ích trong việc điều trị các bệnh đường tiêu hóa như chứng khó tiêu cơ năng, hội chứng ruột kích thích, viêm thực quản bào mòn, bệnh viêm đường ruột (bệnh Crohn, viêm đại tràng), viêm tụy và tương tự (tài liệu phi patent 12).

Hơn nữa, TRPA1 đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện chất độc trong khí quản. Có báo cáo là sự thiếu hụt gen TRPA1 ngăn chứng viêm khí quản ở mẫu OVA (tài liệu phi patent 13). Vì vậy, sự đối kháng TRPA1 được xem là cũng hữu ích cho các bệnh về phổi như hen suyễn, ho mãn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và tương tự.

Đối với các bệnh khác liên quan đến TRPA1, các bệnh về da như ngứa, viêm da cơ địa, bỏng và tương tự (các tài liệu phi patent 14, 15), các bệnh viêm như bỏng, thoái hóa khớp và tương tự (tài liệu phi patent 16), các bệnh bàng quang như bàng quang tăng hoạt động-bài niệu bất thường-viêm bàng đái và tương tự (tài liệu phi patent 17), các bệnh thần kinh như bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư và tương tự (các tài liệu phi patent 18-20) và tương tự là đã biết. Như vậy, hợp chất có thể điều chỉnh chức năng của TRPA1 là hữu ích về mặt công nghiệp và điều trị ở nhiều khía cạnh. Cụ thể là hợp chất mà đối kháng TRPA1 được kỳ vọng cao làm thuốc điều trị mới đối với các bệnh đau, các bệnh đường tiêu hóa, các bệnh phổi, các bệnh về da, các bệnh viêm, các bệnh bàng quang và các bệnh thần kinh ở người.

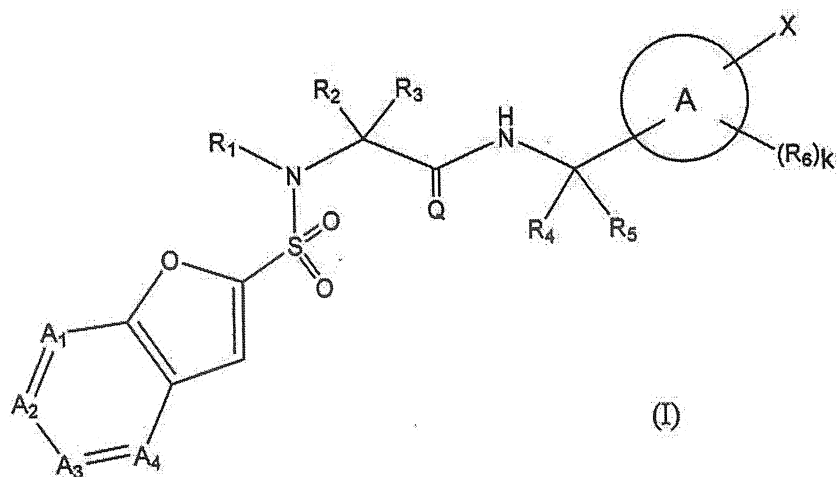
Các tài liệu patent 1 – 4 báo cáo các chất đối kháng TRPA1 mà mỗi chất có cấu tạo sau đây.

tài liệu patent 1:



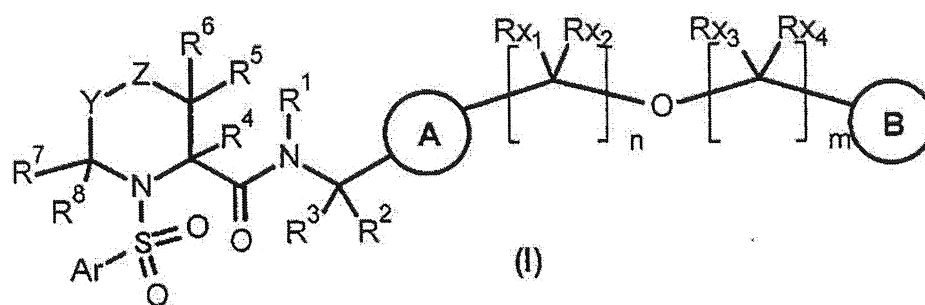
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 1.

tài liệu patent 2:



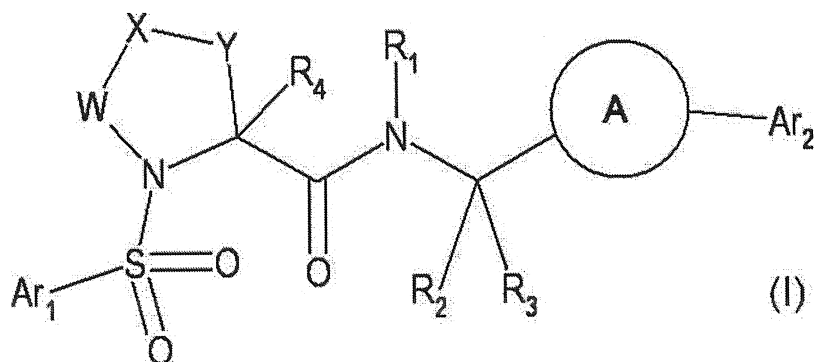
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 2.

tài liệu patent 3:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 3.

tài liệu patent 4:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 4.

Tuy nhiên, các hợp chất này khác nhau về cấu trúc so với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được mô tả sau đây.

Danh mục tài liệu

Tài liệu Patent

tài liệu patent 1: WO 2010/141805

tài liệu patent 2: WO 2015/115507

tài liệu patent 3: WO 2014/098098

tài liệu patent 4: WO 2013/108857

Tài liệu phi patent

tài liệu phi patent 1: Bandell M, et al., Neuron. 2004 Mar 25; 41(6):849-57.

tài liệu phi patent 2: Macpherson LJ, et al., Nature. 2007 445(7127):541-5.

tài liệu phi patent 3: Trevisani M, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104(33):13519-24.

tài liệu phi patent 4: Zurborg S, et al., Nat Neurosci. 2007 10(3):277-9.

tài liệu phi patent 5: Nagata K, et al., J Neurosci. 2005 25(16):4052-61.

tài liệu phi patent 6: Story GM, et al., Cell. 2003 112(6):819-29.

tài liệu phi patent 7: Bautista DM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 102(34):12248-52.

tài liệu phi patent 8: Obata K, et al., J Clin Invest. 2005 115(9):2393-401.

tài liệu phi patent 9: McNamara CR, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104(33):13525-30.

tài liệu phi patent 10: Kondo T, et al., Digestion. 2010; 82(3):150-5.

tài liệu phi patent 11: Cattaruzza F, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 298(1):G81-91.

tài liệu phi patent 12: Cattaruzza F, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 Jun 1; 304(11):G1002-12.

tài liệu phi patent 13: Caceres AI, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 106(22):9099-104.

tài liệu phi patent 14: Xiao B, and Patapoutian A., Nat Neurosci. 2011 May; 14(5):540-2.

tài liệu phi patent 15: Wilson SR, et al., Nat Neurosci. 2011 May; 14(5):595-602.

tài liệu phi patent 16: McGaraughty S, et al., Mol Pain. 2010 Mar 5; 6:14.

tài liệu phi patent 17: Andersson KE, et al., BJU Int. 2010 Oct; 106(8):1114-27.

tài liệu phi patent 18: Nassini R, et al., Pain. 2011 Jul; 152(7):1621-31.

tài liệu phi patent 19: Materazzi S, et al., Pflugers Arch. 2012 Apr; 463(4):561-9.

tài liệu phi patent 20: Trevisan G, et al., Cancer Res. 2013 May 15; 73(10):3120-31.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế nhằm đề xuất hợp chất mới có hoạt tính đối kháng Ankyrin điện thế thụ thể thoáng qua 1 (TRPA1).

Sáng chế cũng nhằm đề xuất chất đối kháng TRPA1.

Sáng chế cũng nhằm đề xuất thuốc chứa hợp chất mới nêu trên.

Sáng chế cũng nhằm đề xuất thuốc có thể sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

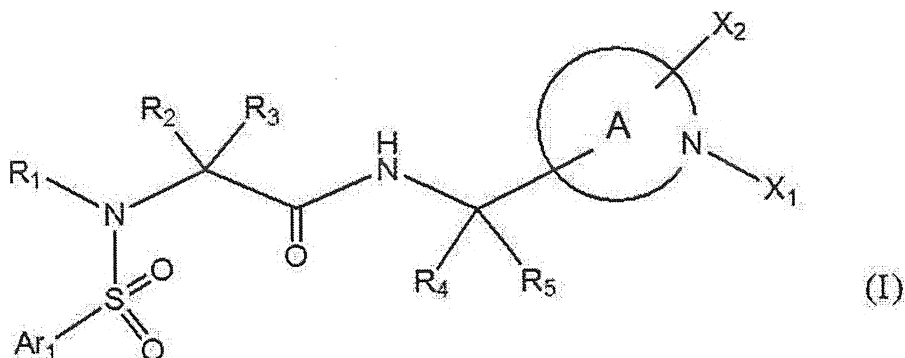
Cách thức giải quyết vấn đề

Từ tình trạng kỹ thuật nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu và phát hiện thấy rằng hợp chất sulfonamid dị vòng cụ thể nhất định có hoạt tính đối kháng TRPA1 mạnh, và có thể sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến TRPA1 (như các bệnh đi kèm chứng đau, các bệnh đường tiêu hóa, các bệnh phổi, các bệnh bàng quang, các bệnh viêm, các bệnh về da, và các bệnh thần kinh), từ đó dẫn đến hoàn thiện sáng chế.

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất dẫn xuất sulfonamid dị vòng và thuốc chứa dẫn xuất này.

Bởi vậy, sáng chế đề cập đến các đối tượng sau.

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

vòng A là dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo;

Ar₁ là nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₉ heteroaryl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₃₋₇ xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R₁ là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R₂ là hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R₃ là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R₄ là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R₅ là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

R₁ và R₂ tùy ý được liên kết để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế;

R₂ và R₃ tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalken hoặc xycloalkan;

R₄ và R₅ tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalkan;

một trong X₁ và X₂ là một loại được chọn từ nhóm A sau đây, và nhóm còn lại là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) hoặc nguyên tử hydro (với điều kiện là nếu vòng A là vòng có khung pyridon, X₁ không là nguyên tử hydro; và X₁ và X₂ không đồng thời là các nguyên tử hydro);

(Nhóm A)

hydro,

-Cy,

$-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,$
 $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,$
 $-O-Cy,$
 $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,$
 $-S(O)_n-Cy,$
 $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,$
 $-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,$
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy,$
 $-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy,$ và
 $-O-S(O)_m-Cy$

trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} , và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{1-6} alkoxyacarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

[2] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo được chọn từ nhóm bao gồm oxopyridin, dioxopyridin, oxopyrimidin và dioxopyrimidin, hoặc muối được dụng của nó.

[2-1] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo là oxopyridin hoặc dioxopyrimidin, hoặc muối được dụng của nó.

[3] Hợp chất theo mục [1], [2] hoặc [2-1] nêu trên, trong đó, trong công thức (I),

R_1 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_2 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_3 là hydro;

R_4 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_5 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_1 và R_2 tùy ý được liên kết để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế;

X_1 là:

-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-O-Cy,

-S(O) n -Cy,

-S(O) n -C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-S(O) n -Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-N(R_{x5})-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O) m -N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-S(O) m -Cy hoặc

-O-S(O) m -Cy; và

X_2 là:

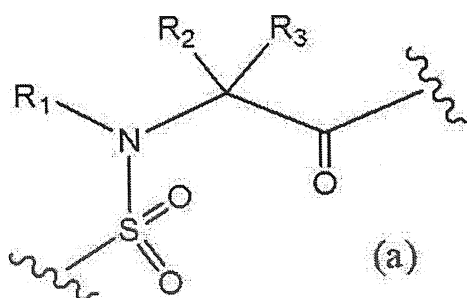
nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng),

hoặc muối được dụng của nó.

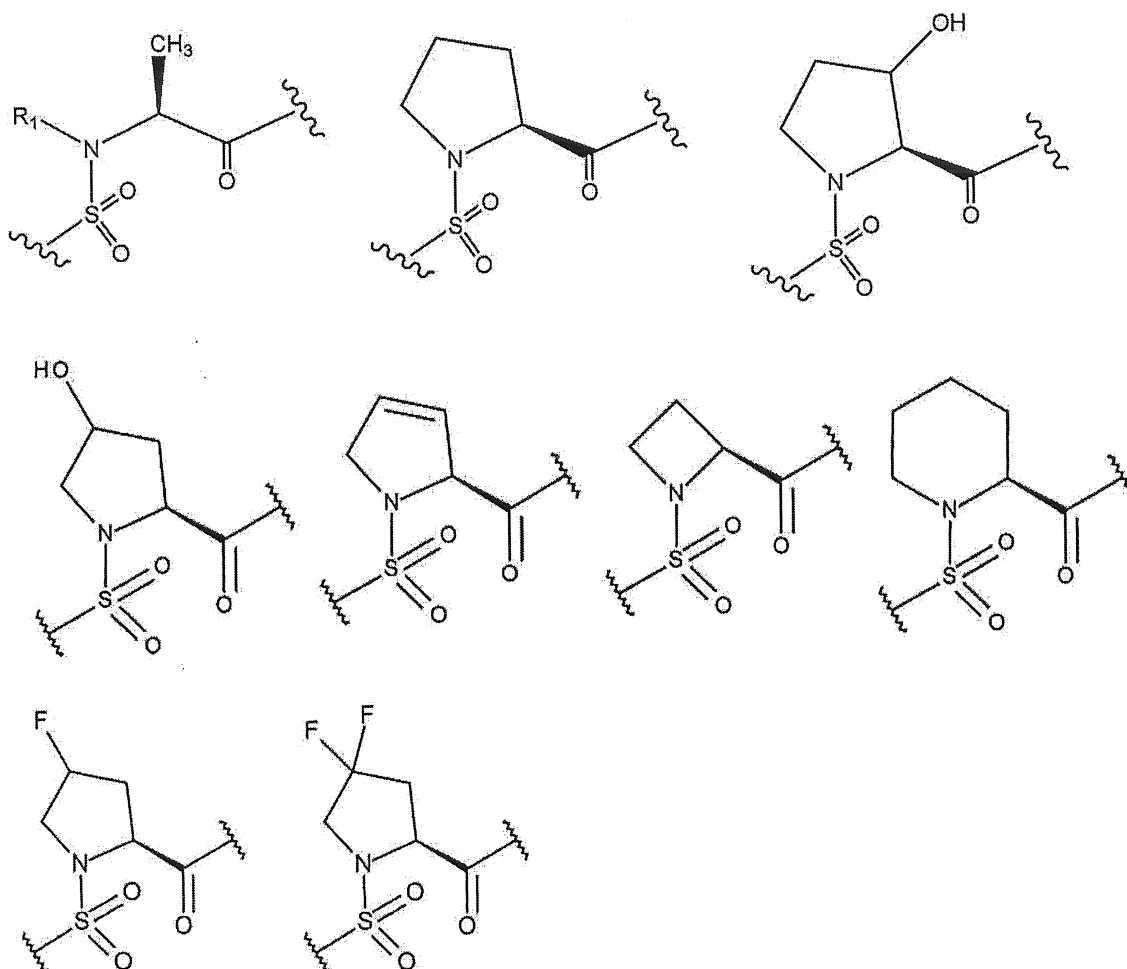
[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] và [2-1] nêu trên, trong đó R_1 và R_2 liên kết để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] và [2-1] nêu trên, trong đó R_1 là hydro và R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] và [2-1] nêu trên, trong đó cấu trúc thành phần (a):

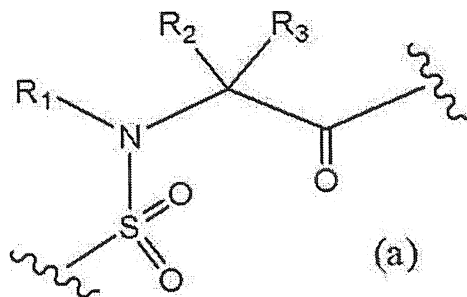


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

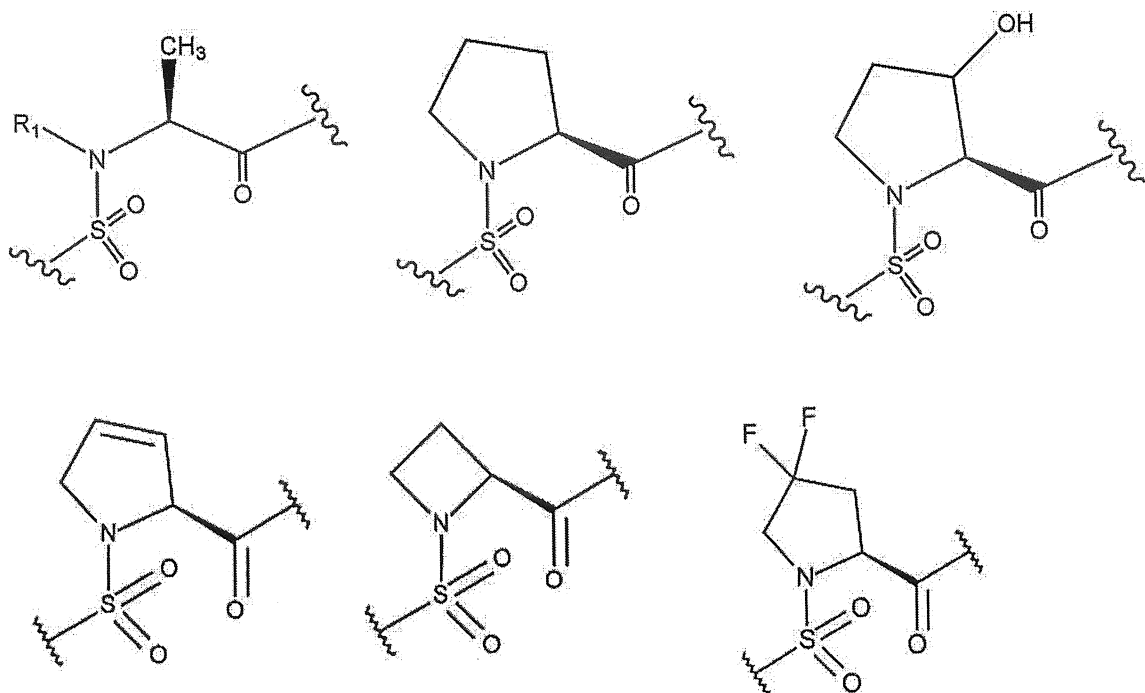


hoặc muối được dụng của nó.

[6-1] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] và [2-1] nêu trên, trong đó cấu trúc thành phần (a):

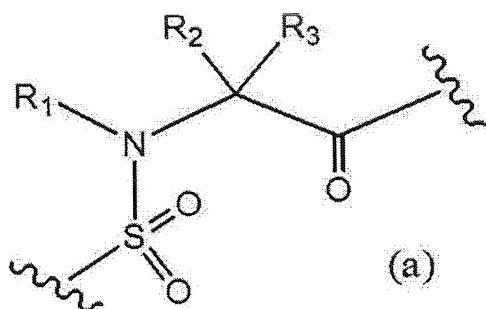


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

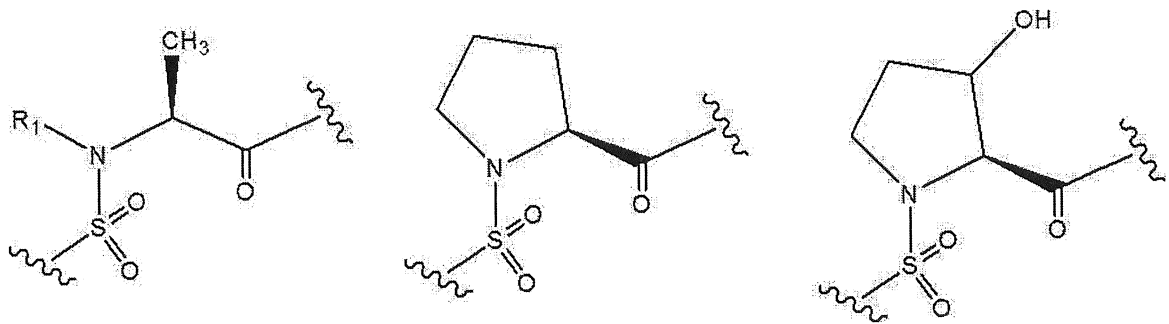


hoặc muối được dụng của nó.

[7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [3] và [2-1] nêu trên, trong đó cấu trúc thành phần (a):

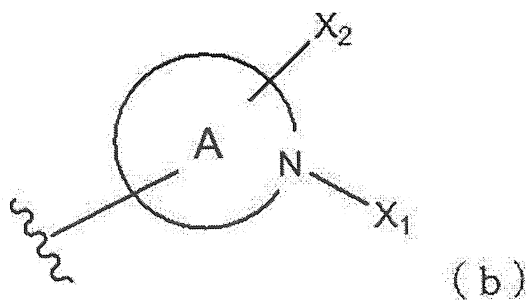


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

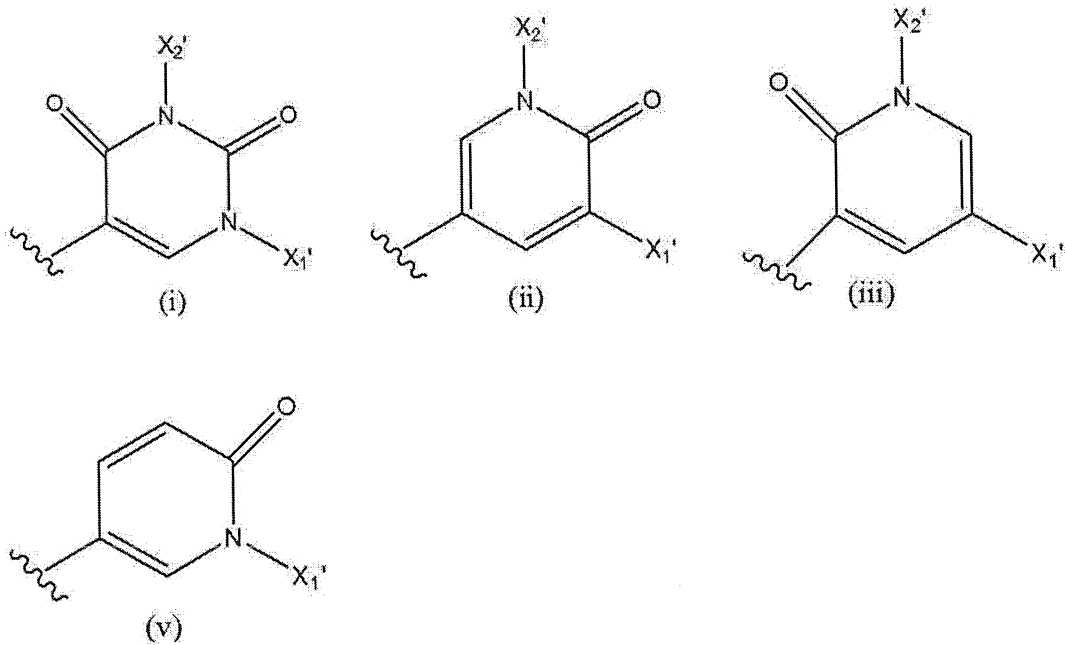


hoặc muối được dụng của nó.

[8] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [7], [2-1] và [6-1] nêu trên, trong đó cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



trong đó:

X_1' là một nhóm được chọn từ nhóm B sau đây:

(Nhóm B)

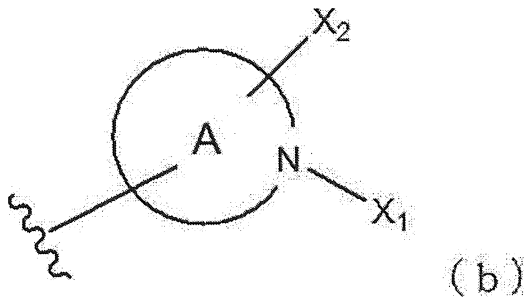
-Cy,

$-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,$
 $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,$
 $-O-Cy,$
 $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,$
 $-S(O)_n-Cy,$
 $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,$
 $-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,$
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy,$
 $-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,$
 $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy,$ và
 $-O-S(O)_m-Cy$

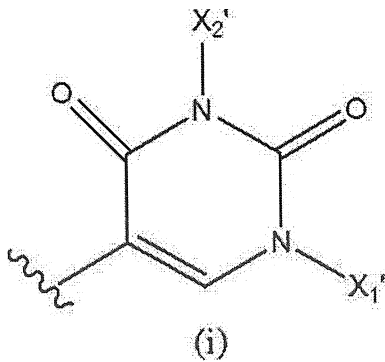
trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{1-6} alkoxyacetyl tùy ý có (các) phần tử thế; và

X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), hoặc muối được dụng của nó.

[8-1] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [7], [2-1] và [6-1] nêu trên, trong đó cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm được thể hiện bằng:



là công thức (i) sau đây:



trong đó:

X_1' là một nhóm được chọn từ nhóm B sau đây:

(Nhóm B)

-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-O-Cy,

-S(O) n -Cy,

-S(O) n -C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-S(O) n -Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-N(R_{x5})-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-C(O)-Cy,
 -S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,
 -N(R_{x5})-S(O)_m-Cy, và
 -O-S(O)_m-Cy

trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4} và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxyacarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế; và

X₂' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), hoặc muối được dụng của nó.

[9] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [8], [2-1], [6-1] và [8-1] nêu trên, trong đó Ar₁ là nhóm C₆₋₁₀ aryl có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm halogen, nhóm halogen C₁₋₆ alkyl, nhóm halogen C₁₋₆ alkoxy và nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₉ heteroaryl có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm halogen, nhóm halogen C₁₋₆ alkyl, nhóm halogen C₁₋₆ alkoxy và nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

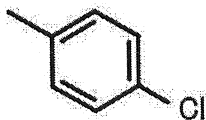
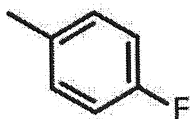
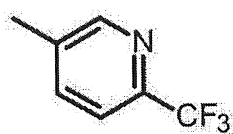
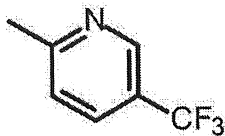
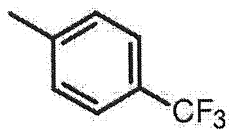
[10] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [8], [8-1] hoặc [9] nêu trên, trong đó X₁' là -Cy, -O-Cy, -O-CH₂-Cy hoặc -CH₂-CH₂-Cy, hoặc muối được dụng của nó.

[11] Hợp chất theo mục [10] nêu trên, trong đó X₁' là -Cy, hoặc muối được dụng của nó.

[12] Hợp chất theo mục [10] hoặc [11] nêu trên, trong đó Cy là benzen tùy ý có (các) phần tử thế, pyridin tùy ý có (các) phần tử thế, pyrimidin tùy ý có (các) phần tử thế, pyridazin tùy ý có (các) phần tử thế hoặc pyrazin tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

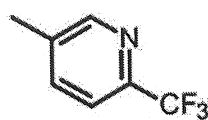
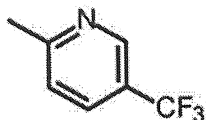
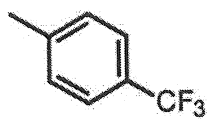
[12-1] Hợp chất theo mục [10] hoặc [11] nêu trên, trong đó Cy là benzen tùy ý có (các) phần tử thế hoặc pyridin tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

[13] Hợp chất theo mục [10] hoặc [11] nêu trên, trong đó Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

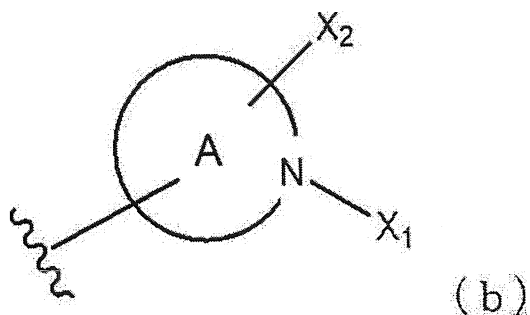
[13-1] Hợp chất theo mục [10] hoặc [11] nêu trên, trong đó Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



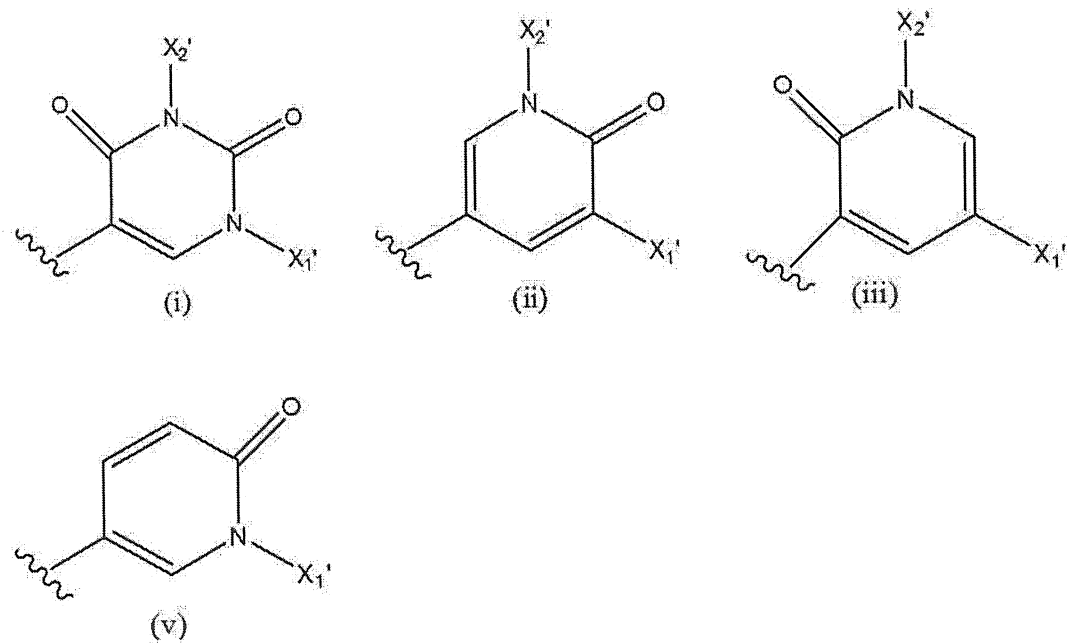
hoặc muối được dụng của nó.

[14] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [13], [2-1] và [6-1] nêu trên, trong đó R_4 và R_5 là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



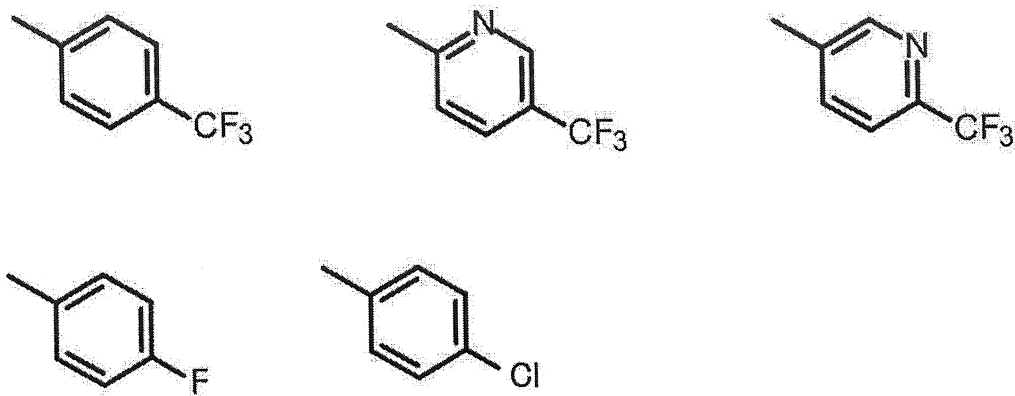
là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

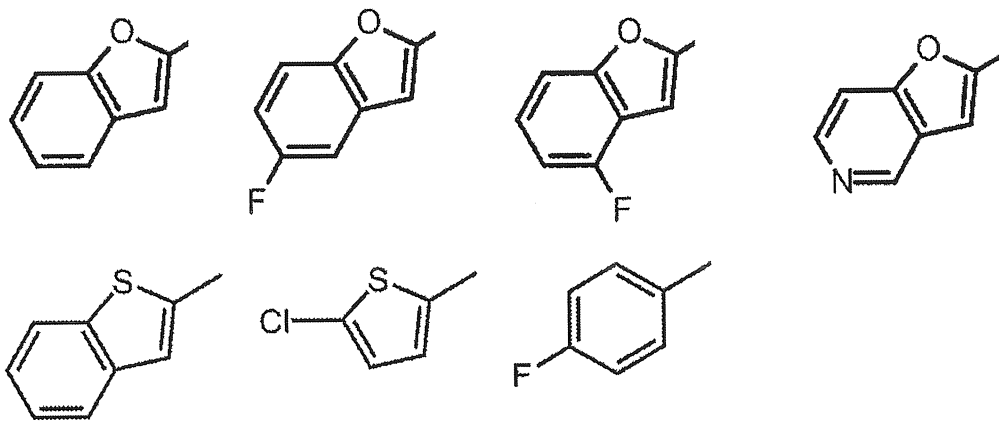
X_1' là -Cy;

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

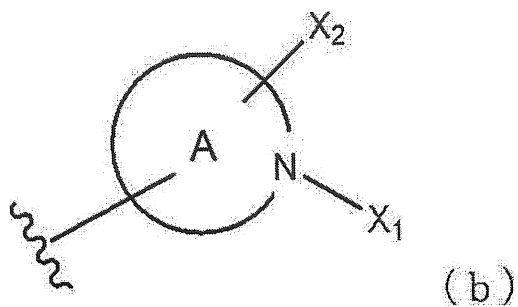
Ar_1 là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



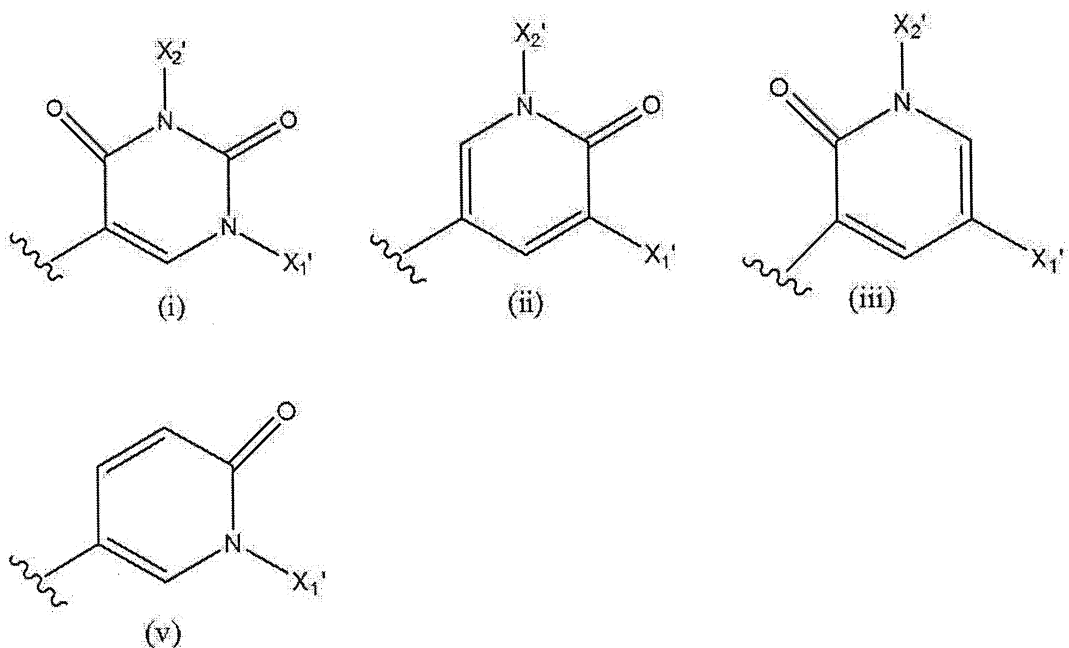
hoặc muối được dụng của nó.

[14-1] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [13], [2-1] và [6-1] nêu trên, trong đó R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

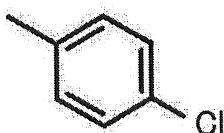
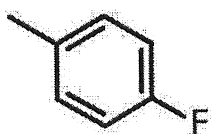
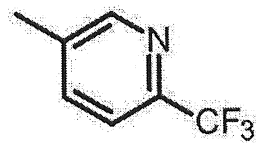
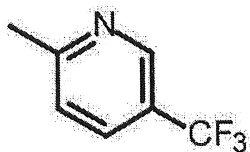
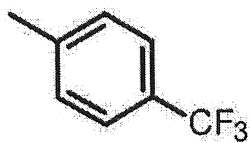


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



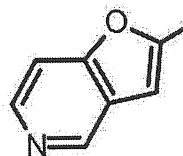
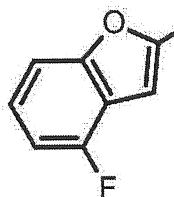
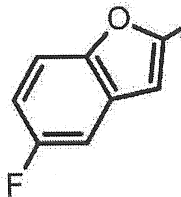
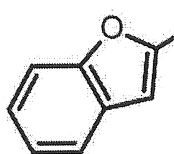
X₁' là -Cy;

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

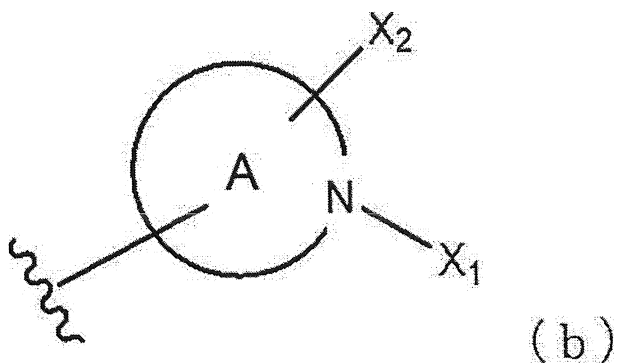
Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



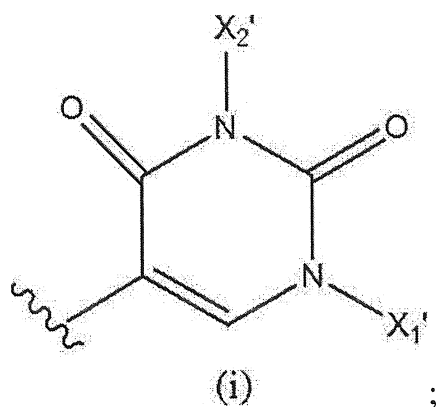
hoặc muối được dụng của nó.

[14-2] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [13], [2-1] và [6-1], [8-1] nêu trên, trong đó R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

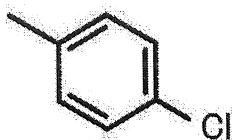
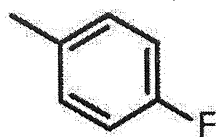
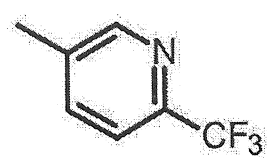
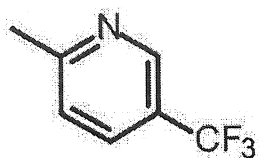
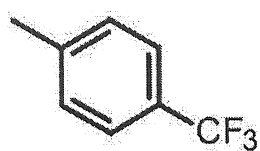


là nhóm có công thức (i) sau đây:



X_1' là -Cy;

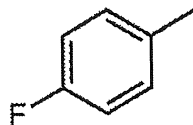
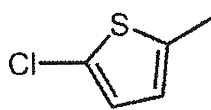
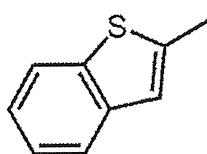
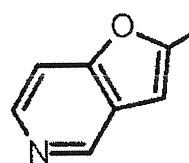
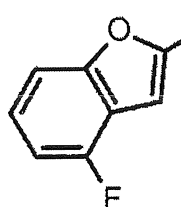
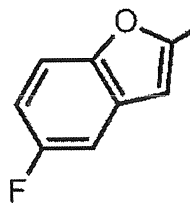
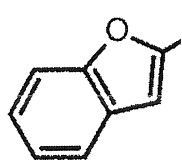
Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

và

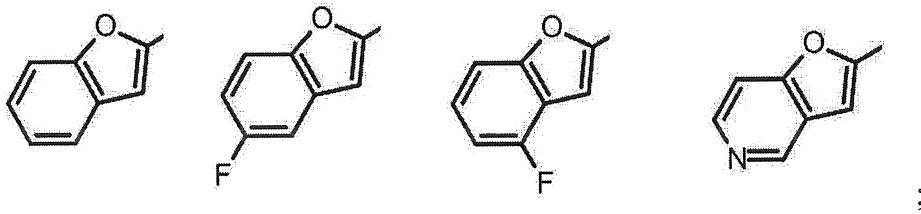
Ar_1 là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



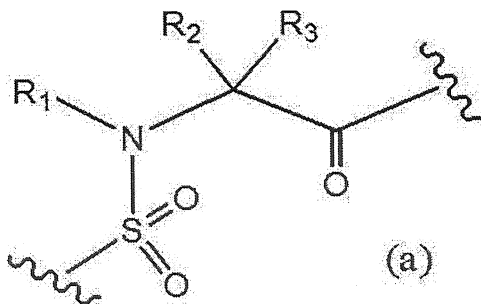
hoặc muối được dựng của nó.

[14-3] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó, trong công thức (I),

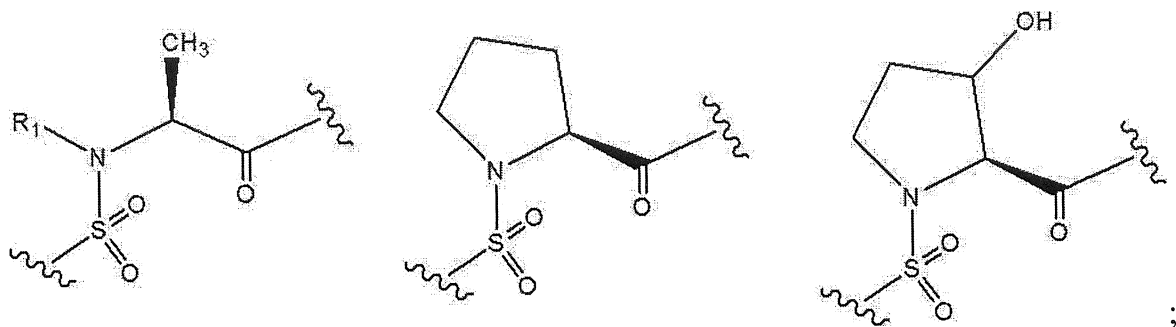
Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



cấu trúc thành phần (a):

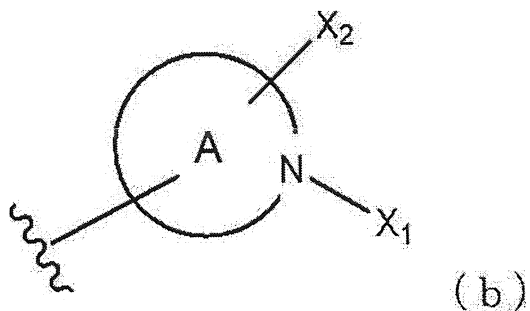


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

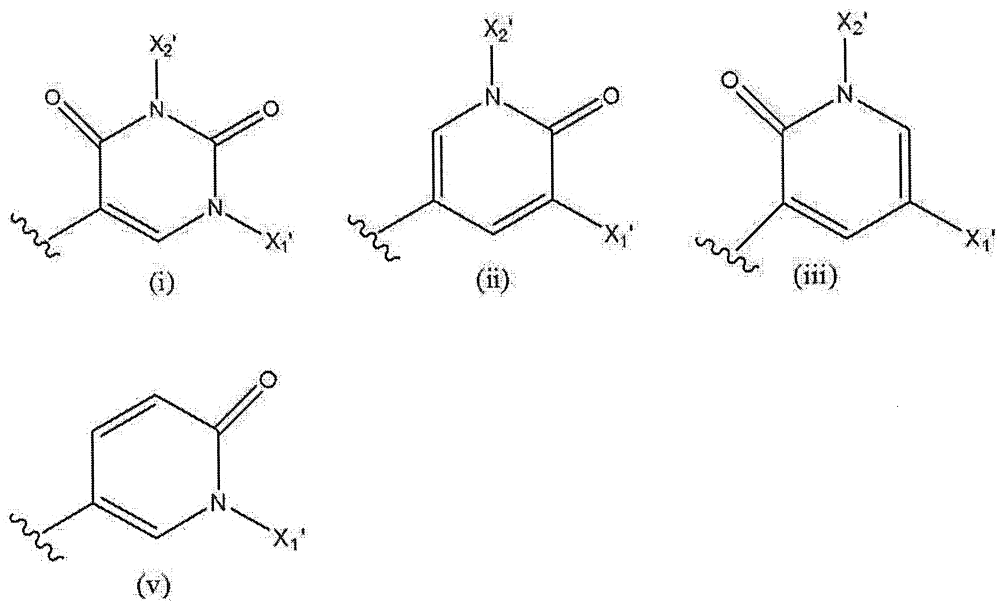


R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

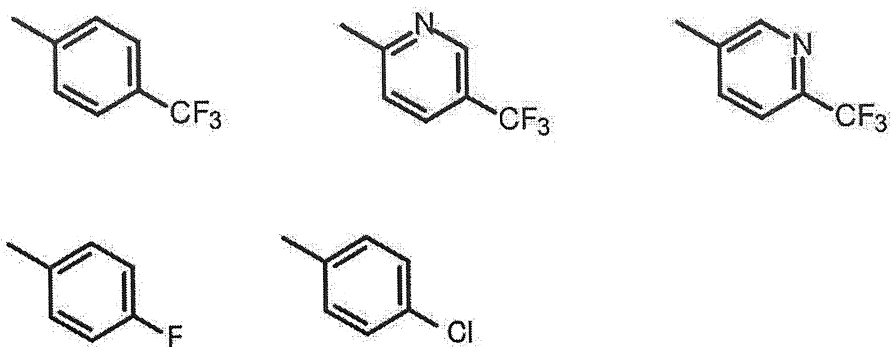


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



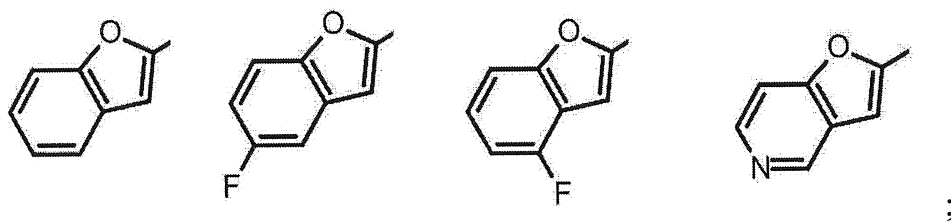
X_1' là -Cy; và

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

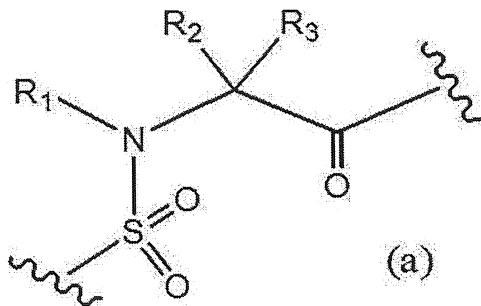


[14-4] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó, trong công thức (I),

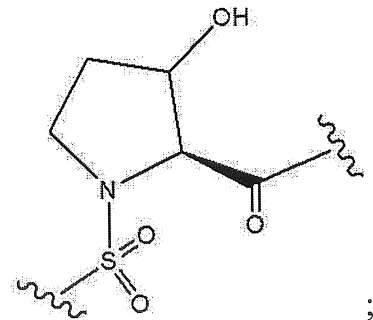
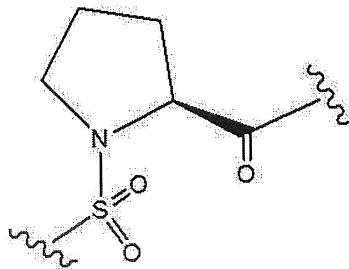
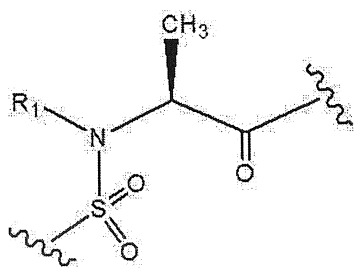
Ar_1 là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



cấu trúc thành phần (a):

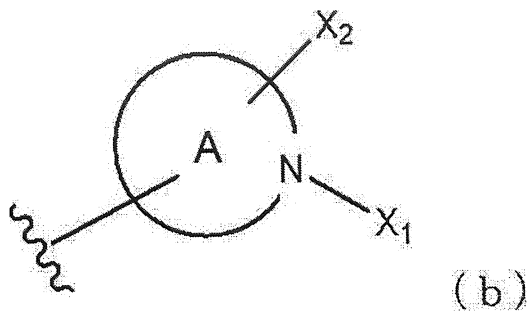


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

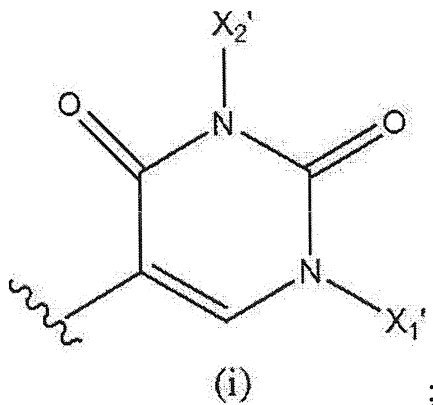


R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

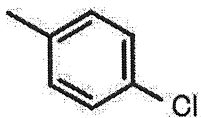
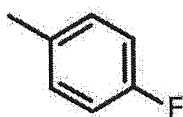
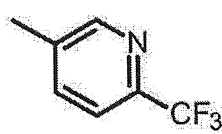
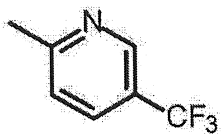
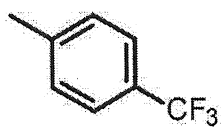


là nhóm có công thức (i) sau đây:

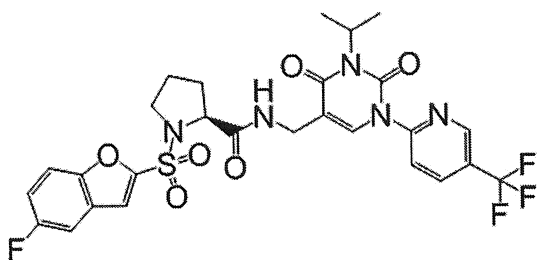
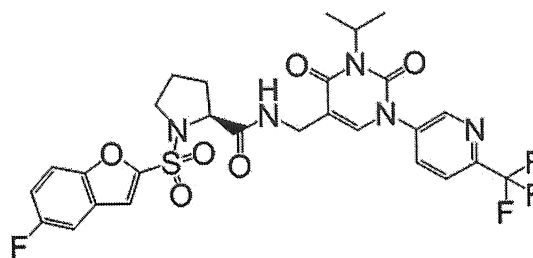
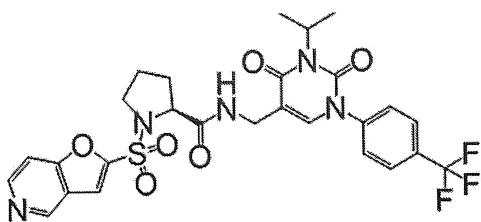
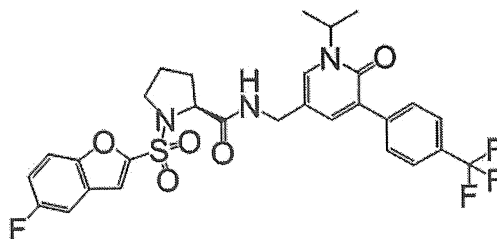
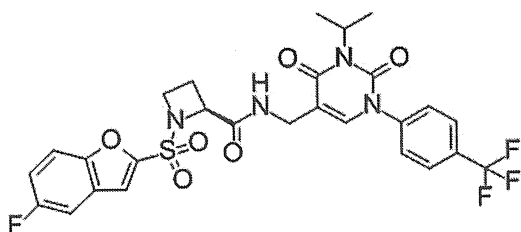
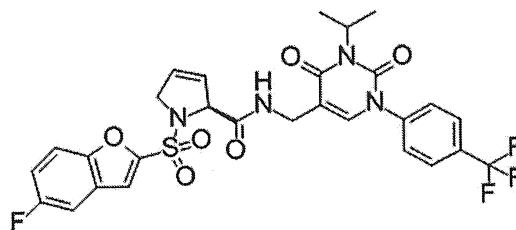
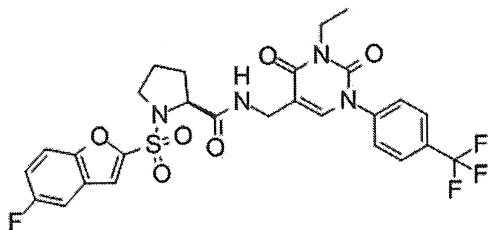
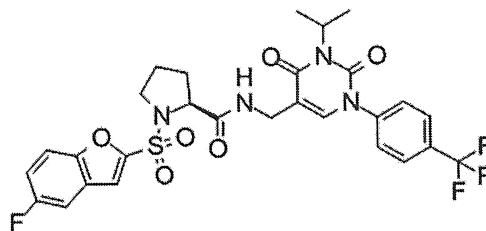
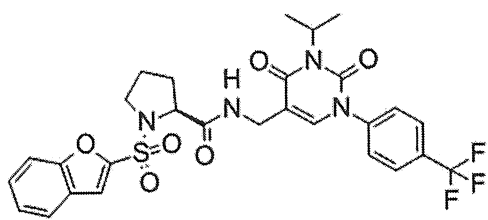


X₁' là -Cy; và

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[15] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, mà được thể hiện bằng bất kỳ một trong các công thức cấu tạo sau đây, hoặc muối được dụng của nó:



[16] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [15], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] và [14-1] - [14-4] nêu trên, mà là chất đối kháng TRPA1, hoặc muối dược dụng của nó.

[17] Thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [16], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] và [14-1] - [14-4] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

[18] Thuốc theo mục [17] nêu trên, mà dùng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

[19] Thuốc theo mục [18] nêu trên, trong đó bệnh liên quan đến TRPA1 được chọn từ

nhóm bao gồm đau mãn tính, đau cấp tính, bệnh thần kinh do đái tháo đường, thoái hóa khớp, hen suyễn, ho mãn tính, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, rối loạn chức năng dạ dày-ruột, viêm thực quản bào mòn, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm đường ruột, viêm tụy, bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư, ngứa, và viêm da dị ứng.

[20] Thuộc theo mục [18], trong đó bệnh liên quan đến TRPA1 được chọn từ nhóm bao gồm đau mãn tính, đau cấp tính, hen suyễn, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, rối loạn chức năng dạ dày-ruột, viêm thực quản bào mòn, bệnh viêm đường ruột, bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư, và ngứa.

[21] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1] - [16], [2-1], [6-1], [8-1], [12-1], [13-1] và [14-1] - [14-4] nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1.

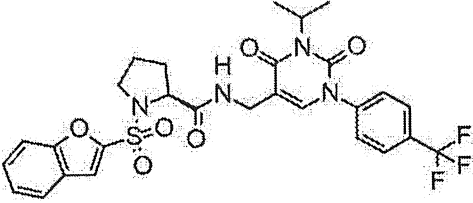
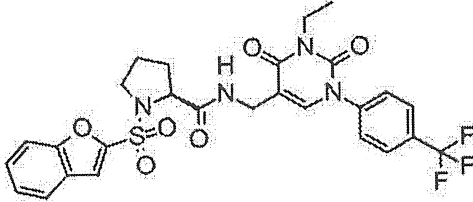
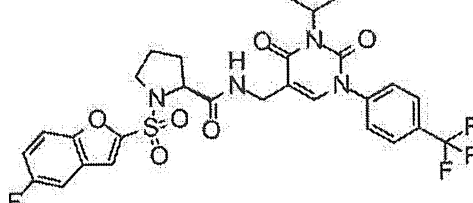
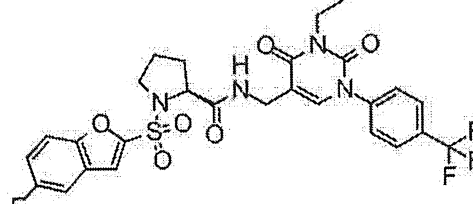
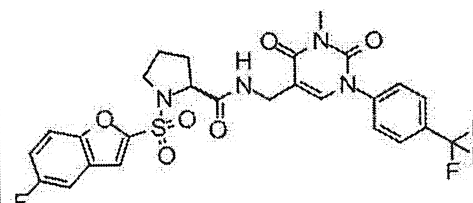
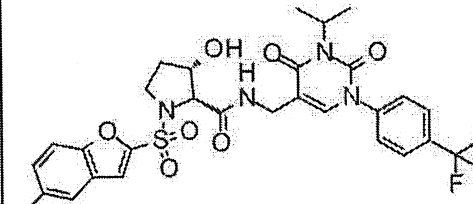
[22] Hợp chất theo mục [21] nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bệnh liên quan đến TRPA1 được chọn từ nhóm bao gồm đau mãn tính, đau cấp tính, bệnh thần kinh do đái tháo đường, thoái hóa khớp, hen suyễn, ho mãn tính, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, rối loạn chức năng dạ dày-ruột, viêm thực quản bào mòn, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm đường ruột, viêm tụy, bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư, ngứa và viêm da dị ứng.

[23] Hợp chất theo mục [21] nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bệnh liên quan đến TRPA1 được chọn từ nhóm bao gồm đau mãn tính, đau cấp tính, hen suyễn, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, rối loạn chức năng dạ dày-ruột, viêm thực quản bào mòn, bệnh viêm đường ruột, bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư và ngứa.

Các ví dụ về phương án ưu tiên khác của hợp chất (I) bao gồm các hợp chất ở các ví dụ được đề cập dưới đây và các muối dược dụng của chúng.

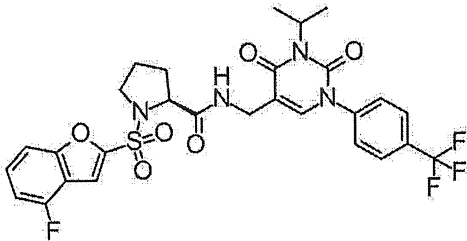
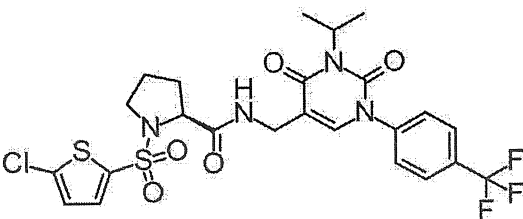
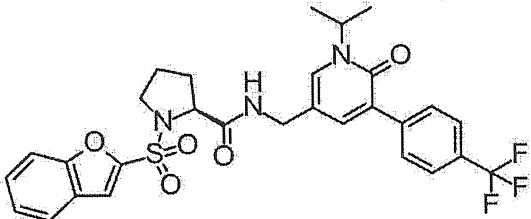
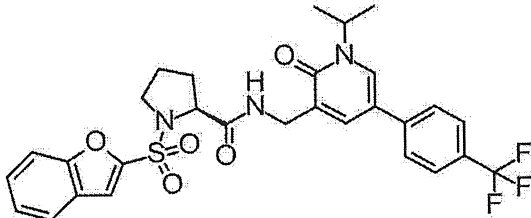
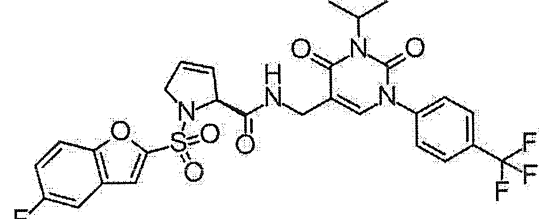
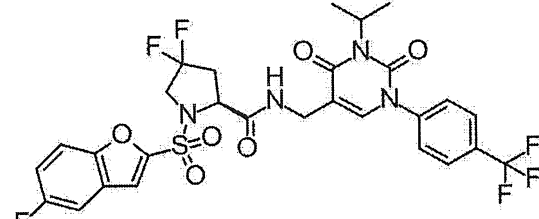
Được ưu tiên hơn là các hợp chất ở các ví dụ 1 - 5 và 8 trong bảng sau đây (Bảng 1-1) và các muối dược dụng của chúng.

Bảng 1-1

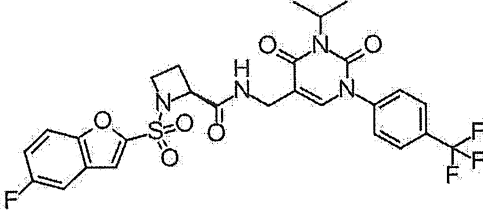
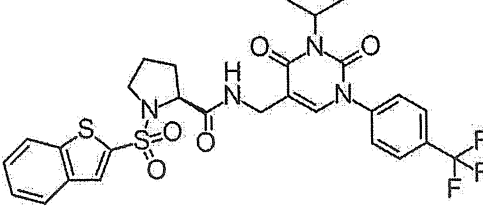
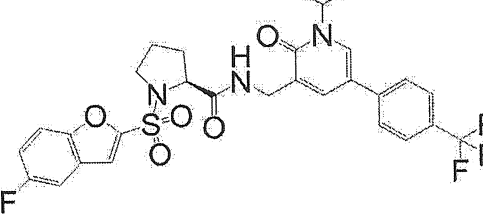
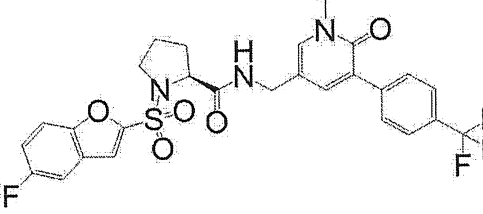
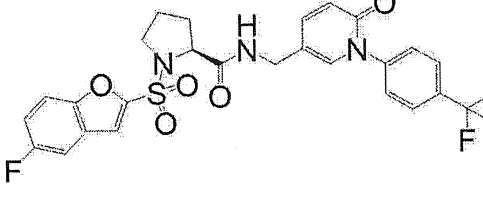
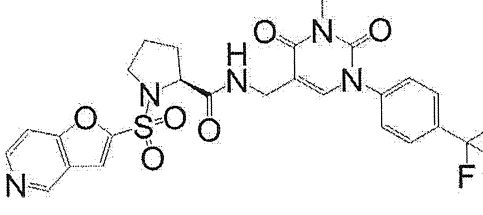
Ví dụ số	Công thức cấu tạo
1	
2	
3	
4	
5	
8	

Các hợp chất ở các ví dụ 10, 11, 13, 15 - 24, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 40 - 43, 45, 46, 49 và 51 trong các bảng sau (Bảng 1-2, Bảng 1-3, Bảng 1-4, Bảng 1-5) và các muối được dùng của chúng.

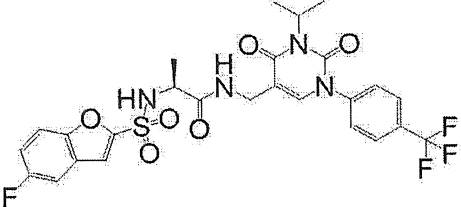
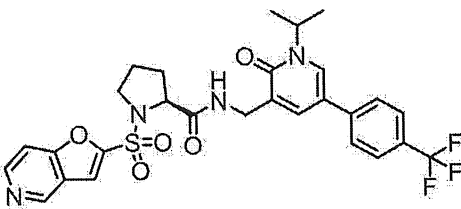
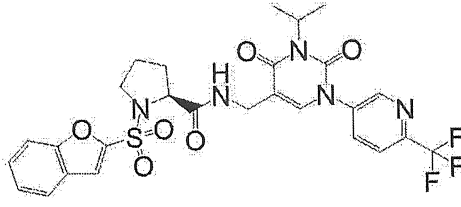
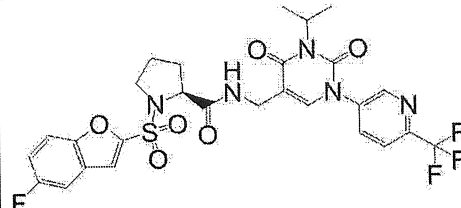
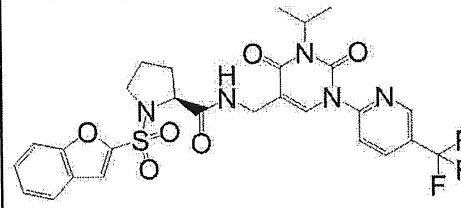
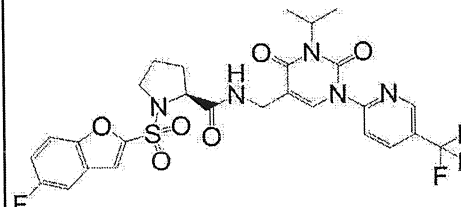
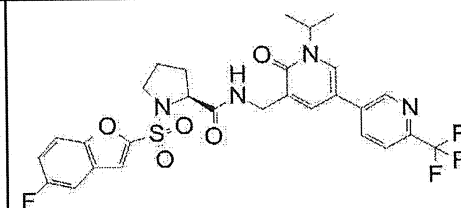
Bảng 1-2

Ví dụ số	Công thức cấu tạo
10	
11	
13	
15	
16	
17	

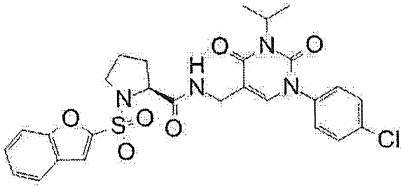
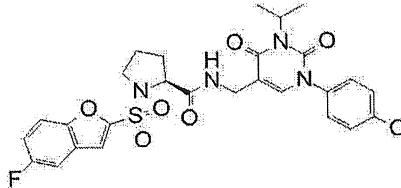
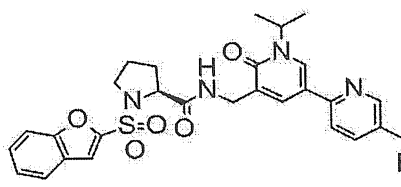
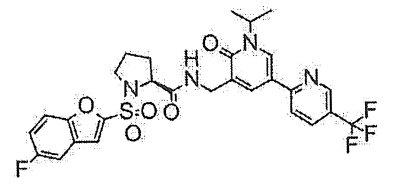
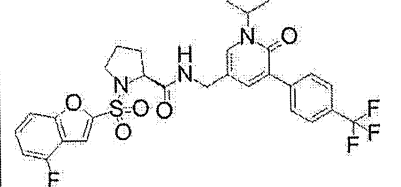
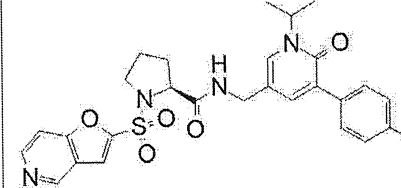
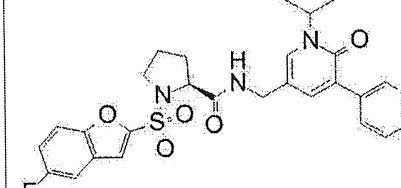
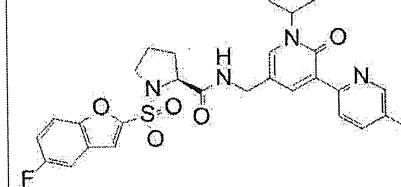
Bảng 1-3

Ví dụ số	Công thức cấu tạo
18	
19	
20	
21	
22	
23	

Bảng 1-4

Ví dụ số	Công thức cấu tạo
24	
27	
29	
30	
33	
34	
37	

Bảng 1-5

Ví dụ số	Công thức cấu tạo
40	
41	
42	
43	
45	
46	
49	
51	

Hiệu quả thực hiện sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPA1, và có thể sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến TRPA1 (như các bệnh đi kèm chứng đau, các bệnh đường tiêu hóa, các bệnh phổi, các bệnh bàng quang, các bệnh viêm, các bệnh về da, và các bệnh thần kinh).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các kết quả thử nghiệm đánh giá lưu lượng máu khi sử dụng hợp chất của ví dụ 1 ở chuột nhiễm allylisothioxyanat (AITC). Việc đánh giá được tiến hành bằng cách thay đổi liều dùng hợp chất thử nghiệm ở chuột (nhóm liều cao: 0,3mg/kg, nhóm liều trung bình: 1mg/kg, nhóm liều thấp: 3mg/kg). Sự gia tăng cảm ứng AITC trong lưu lượng máu được ngăn ngừa bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả được định nghĩa dưới đây.

“Hoạt tính đối kháng TRPA1” là hoạt tính có khả năng ức chế sự hoạt hóa TRPA1, hoặc điều chỉnh làm giảm hoạt tính sinh học của TRPA1 (ví dụ dòng ion nội bào). Hoạt tính đối kháng TRPA1 có thể được đánh giá bằng cách đo mức độ dòng ion canxi nội bào trong tế bào biểu hiện TRPA1.

“Nguyên tử halogen” là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt.

“Nhóm halogen” là flo, clo, brom hoặc iốt.

“Nhóm alkyl” là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 - 10 nguyên tử cacbon và, cụ thể có thể kể đến các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, n-hexyl, 2-hexyl và tương tự.

Đối với “nhóm C₁₋₆ alkyl”, có thể đề cập đến “nhóm alkyl” nêu trên có số cacbon từ 1 - 6.

“Nhóm C₂₋₆ alkenyl” là nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc nhánh có từ 2 – 6 nguyên tử cacbon và, cụ thể có thể kể đến các nhóm như vinyl, allyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, butadienyl, hexatrienyl, mỗi chất đồng phân của chúng và tương tự.

“Nhóm C₆₋₁₀ aryl” là nhóm aryl có từ 6 – 10 nguyên tử cacbon và, cụ thể có thể kể đến các nhóm như phenyl, naphtyl và tương tự.

“Nhóm C₁₋₉ heteroaryl” là nhóm heteroaryl đơn vòng – hai vòng có từ 5 đến 10

cạnh có 1 - 9 nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh. Cụ thể là, ví dụ có thể kể đến các nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl và tương tự; các nhóm heteroaryl hai vòng như benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, imidazooxazolyl, imidazothiazolyl, imidazoimidazolyl, furopyridinyl và tương tự. Được ưu tiên là nhóm heteroaryl hai vòng.

“Nhóm C₃₋₇ xycloalkyl” là nhóm alkyl vòng có số cacbon từ 3 đến 7 và, cụ thể là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và nhóm tương tự.

“Nhóm alkyl”, “nhóm C₁₋₆ alkyl”, “nhóm C₂₋₆ alkenyl”, “nhóm C₆₋₁₀ aryl”, “nhóm C₁₋₉ heteroaryl” và “nhóm C₃₋₇ xycloalkyl” có thể có (các) phần tử thế và có thể đề cập đến [nhóm phần tử thế A] sau đây làm phần tử thế như vậy.

Nhóm phần tử thế A

- (1) nhóm halogen,
- (2) nhóm hydroxy,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm nitro,
- (5) nhóm cacboxyl,
- (6) nhóm alkenyl (nhóm C₂₋₁₀ alkenyl; chẳng hạn, vinyl, allyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, butadienyl, hexatrienyl, mỗi chất đồng phân của chúng),
- (7) nhóm alkynyl (nhóm C₂₋₁₀ alkynyl; chẳng hạn, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và mỗi chất đồng phân của chúng),
- (8) nhóm halogenalkyl (chẳng hạn, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, monofloetyl, difloetyl, trifloetyl, clometyl, cloetyl, dicloetyl, mỗi chất đồng phân của chúng),
- (9) nhóm alkyl vòng (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng) (chẳng hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranlyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl),
- (10) nhóm aryl (chẳng hạn, phenyl, naphtyl),
- (11) nhóm heteroaryl (chẳng hạn, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furyl,

thiophenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl (chẳng hạn, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl (chẳng hạn, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl), thiadiazolyl (chẳng hạn, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl), benzofuryl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, purinyl, quinoliny, isoquinoliny, cinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, imidazooxazolyl, imidazothiazolyl, imidazoimidazolyl),

(12) nhóm alkoxy (chẳng hạn, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, tert-pentyloxy, neopentyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy, n-hexyloxy, 2-hexyloxy),

(13) nhóm alkylthio (chẳng hạn, metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, tert-pentylthio, neopentylthio, 2-pentylthio, 3-pentylthio, n-hexylthio, 2-hexylthio),

(14) nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên) được thế bằng nhóm aryl (như được định nghĩa ở mục (10) nêu trên),

(15) nhóm alkylthio (như được định nghĩa ở mục (13) nêu trên) được thế bằng nhóm aryl (như được định nghĩa ở mục (10) nêu trên),

(16) nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên) được thế bằng nhóm heteroaryl (như được định nghĩa ở mục (11) nêu trên),

(17) nhóm alkylthio (như được định nghĩa ở mục (13) nêu trên) được thế bằng nhóm heteroaryl (như được định nghĩa ở mục (11) nêu trên),

(18) nhóm oxyalkyl vòng (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại trong vòng) (chẳng hạn, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, tetrahydrofuranyloxy, tetrahydropyranyloxy, aziridinyloxy, azetidinyloxy, pyrrolidinyloxy, piperidinyloxy, morpholinyloxy),

(19) nhóm aryloxy (chẳng hạn, nhóm trong đó nhóm aryl (mục (10) nêu trên) liên kết với nguyên tử oxy),

(20) nhóm heteroaryloxy (chẳng hạn, nhóm trong đó nhóm heteroaryl (như được định nghĩa ở mục (11) nêu trên) liên kết với nguyên tử oxy),

(21) nhóm halogenalkoxy (chẳng hạn, nhóm trong đó nhóm halogenalkyl (như được định nghĩa ở mục nêu trên (8)) liên kết với nguyên tử oxy),

(22) nhóm halogenalkylthio (chẳng hạn, nhóm trong đó nhóm halogenalkyl (như được

định nghĩa ở mục nêu trên (8)) liên kết với nguyên tử lưu huỳnh),

(23) nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên) được thế bằng nhóm hydroxy,

(24) nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên) được thế bằng nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên),

(25) nhóm amino,

(26) nhóm amino được thế một hoặc hai lần bằng nhóm alkyl,

trong đó “nhóm alkyl” là, ví dụ nhóm C₁₋₆ alkyl, cụ thể là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, n-hexyl, 2-hexyl và tương tự,

(27) nhóm cacbamoyl,

(28) nhóm cacbamoyl được thế một hoặc hai lần bằng nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên”) (chẳng hạn, metylcacbamoyl, etylcacbamoyl, dimethylcacbamoyl, diethylcacbamoyl, etylmethylcacbamoyl),

(29) nhóm sulfamoyl,

(30) nhóm sulfamoyl được thế một hoặc hai lần bằng nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên”) (chẳng hạn, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, etylmethylsulfamoyl),

(31) nhóm alkanoyl (chẳng hạn, nhóm cacbonyl trong đó nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên”) liên kết với nguyên tử cacbon),

(32) nhóm aroyl (chẳng hạn, nhóm cacbonyl trong đó nhóm aryl (như được định nghĩa ở mục (10) nêu trên) liên kết với nguyên tử cacbon),

(33) nhóm alkylsulfonylamino (chẳng hạn, sulfonylamino nhóm được thế bằng nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên))

(34) nhóm arylsulfonylamino (chẳng hạn, nhóm sulfonylamino được thế bằng nhóm aryl (như được định nghĩa ở mục (10) nêu trên)),

(35) nhóm heteroarylsulfonylamino (chẳng hạn, nhóm sulfonylamino được thế bằng nhóm heteroaryl (như được định nghĩa ở mục (11) nêu trên)),

(36) nhóm axylamino (chẳng hạn, nhóm amino được thế bằng nhóm axyl),

trong đó “nhóm axyl” là nhóm axyl có nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₃₋₇ xycloalkyl,

hoặc nhóm C₆₋₁₀ aryl; đối với nhóm C₁₋₆ alkyl có thể đề cập đến nhóm C₃₋₆ alkyl vòng và nhóm C₆₋₁₀ aryl, các nhóm được trích dẫn nêu trên; đối với nhóm axyl có thể đề cập đến, cụ thể là nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butyroyl, nhóm isobutyroyl, nhóm valeroyl, nhóm isovaleroyl, nhóm pivaloyl, nhóm hexanoyl, nhóm acryloyl, nhóm metacryloyl, nhóm crotonoyl, nhóm isocrotonoyl, nhóm benzoyl, nhóm naphthoyl và tương tự,

(37) nhóm alkoxycarbonylamino (chẳng hạn, nhóm carbonylamino được thế bằng nhóm alkoxy (như được định nghĩa ở mục (12) nêu trên)),

(38) nhóm alkylsulfonyl (chẳng hạn, nhóm sulfonyl được thế bằng nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên)),

(39) nhóm alkylsulfinyl (chẳng hạn, nhóm sulfinyl được thế bằng nhóm alkyl (tương tự như “nhóm alkyl” trong mục (26) nêu trên)),

(40) nhóm alkoxycarbonyl (chẳng hạn, nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl), và tương tự.

Nếu hai hoặc nhiều phần tử thế có mặt thì chúng có thể là giống hoặc khác nhau.

“Xycloalkan” là carboxycle có số cacbon từ 3 đến 10, tốt hơn là 3 đến 8, tốt hơn nữa là từ 3 đến 6 và ví dụ là xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclononan hoặc xyclodecan.

“Xycloalken” là alken vòng không thơm có số cacbon từ 3 đến 10, tốt hơn là từ 3 đến 8, tốt hơn nữa là từ 3 đến 6, và có không ít hơn một liên kết đôi trong phân tử, ví dụ xyclopropen, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, hoặc 1,3-xyclohexadien.

“Nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl” là nhóm alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc nhánh có 1 - 6 nguyên tử cacbon và, cụ thể có thể kể đến metoxycarbonyl, etoxycarbonyl và nhóm tương tự. “Nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl” có thể có (các) phần tử thế và các ví dụ về phần tử thế như vậy bao gồm các loại được thể hiện trong [nhóm phần tử thế A] nêu trên.

“Nhóm halogen C₁₋₆ alkyl” và “nhóm halogen C₁₋₆ alkoxy” tương ứng là nhóm C₁₋₆ alkyl và nhóm C₁₋₆ alkoxy, mỗi nhóm được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen. Đối với “nhóm halogen C₁₋₆ alkyl”, cụ thể có thể kể đến các nhóm như monoflometyl, diflometyl, triflometyl, monofloetyl, difloetyl, trifloetyl, clometyl, cloetyl, dicloetyl, mỗi chất đồng phân của chúng và tương tự. “Nhóm halogen C₁₋₆ alkoxy” cụ thể là nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen và, cụ thể có thể kể đến các nhóm như monoflometoxy, diflometoxy, triflometoxy, monofloetoxo, difloetoxo, trifloetoxo, clometoxy, cloetoxo, dicloetoxo, mỗi chất đồng phân của chúng và tương tự.

“Nhóm vòng no hoặc không no (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại)” là nhóm

được dẫn xuất từ carboxycle no hoặc không no (tốt hơn là số cacbon từ 5 đến 15) hoặc heteroxycle (tốt hơn là từ 5 cạnh đến 15 cạnh).

Đối với carboxycle no hoặc không no, có thể đề cập đến C₅₋₁₅ đơn vòng không no, carboxycle hai vòng hoặc ba vòng, carboxycle đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng mà trong đó một phần hoặc toàn bộ là carboxycle no hai vòng liên kết dạng spiro và carboxycle hai vòng có cầu nối. Các ví dụ về nhóm này bao gồm các vòng xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, benzen, pentalen, perhydropentalen, azulen, perhydroazulen, inden, perhydroinden, indan, naphthalen, dihydronaphthalen, tetrahydronaphthalen, perhydronaphthalen, biphenylen, as-indacen, s-indacen, floren, phenanthren, anthracen, spiro[4.4]nonan, spiro[4.5]decan, spiro[5.5]undecan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.1]hept-2-en, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[3.1.1]hept-2-en, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[2.2.2]oct-2-en, adamantan, và noradamantan.

Đối với dị vòng no hoặc không no, dị vòng không no đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ 5-15 cạnh, hoặc dị vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng mà trong đó một phần hoặc toàn bộ là no, chứa, ngoài ít nhất một nguyên tử cacbon, 1 – 4 nguyên tử nitơ, 1 – 2 nguyên tử oxy và/hoặc 1 – 2 nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ về nhóm này bao gồm pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, triazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiepin, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, thiadiazepin, indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, dithianaphthalen, indazol, quinolin, isoquinolin, quinolizin, purin, phtalazin, pteridin, naphtyridin, quinoxalin, quinazolin, cinnolin, benzoxazol, benzothiazol, benzimidazol, chromen, benzoxepin, benzoxazepin, benzoxadiazepin, benzothiepin, benzothiazepin, benzothiadiazepin, benzoazepin, benzodiazepin, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, carbazol, β -cacbolin, acridin, phenazin, dibenzofuran, xanthen, dibenzothiophen, phenothiazin, phenoxathiin, thianthren, phenanthridin, phenanthrolin, pyrolin, pyrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran,

dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol
 (oxazolidin), dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidin), dihydrothiazol,
 tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin),
 dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol (oxadiazolidin),
 dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin,
 dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin,
 tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol
 (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin,
 dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin,
 tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thiomorpholin, oxathian,
 indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran,
 perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen,
 dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol,
 dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin,
 tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophthalazin, tetrahydrophthalazin,
 perhydrophthalazin, dihydronaphtyridin, tetrahydronaphtyridin, perhydronaphtyridin,
 dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin,
 tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydrocinnolin, tetrahydrocinnolin,
 perhydrocinnolin, benzoxathian, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzothiazin,
 pyrazinomorpholin, dihydrobenzoxazol, perhydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol,
 perhydrobenzothiazol, dihydrobenzimidazol, perhydrobenzimidazol, dihydrobenzoazepin,
 tetrahydrobenzoazepin, dihydrobenzodiazepin, tetrahydrobenzodiazepin, benzodioxepan,
 dihydrobenzoxazepin, tetrahydrobenzoxazepin, dihydrocarbazol, tetrahydrocarbazol,
 perhydrocarbazol, dihydroacridin, tetrahydroacridin, perhydroacridin,
 dihydrodibenzofuran, dihydrodibenzothiophen, tetrahydrodibenzofuran,
 tetrahydrodibenzothiophen, perhydrodibenzofuran, perhydrodibenzothiophen, dioxolan,
 dioxan, dithiolan, dithian, dioxaindan, benzodioxan, chroman, benzodithiolan,
 benzodithian và tương tự.

“Dị vòng chứa nito” là dị vòng no hoặc không no nêu trên chứa ít nhất một nguyên tử nito.

“Dị vòng chứa nito” và “nhóm vòng no hoặc không no (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại)” có thể có (các) phần tử thế, và các ví dụ về phần tử thế như vậy bao gồm các nhóm alkyl (chẳng hạn, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, n-hexyl, 2-hexyl) ngoài các nhóm được lấy làm ví dụ làm [nhóm phần tử thế A] nêu trên (sau đây gọi là

[nhóm phần tử thể B]).

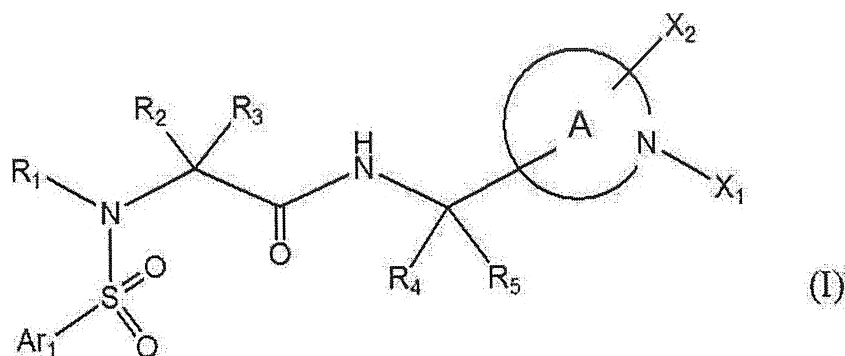
Nếu hai hoặc nhiều phần tử thể có mặt thì chúng có thể là giống hoặc khác nhau.

“Dị vòng chứa nitor có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo” là “dị vòng no hoặc không no” nêu trên mà có 6 cạnh, chứa ít nhất một nguyên tử nitor, và đặc trưng ở chỗ nó được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo ở (các) vị trí có thể thế của vòng. Đối với “dị vòng chứa nitor có 6 cạnh” của “dị vòng chứa nitor có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo”, cụ thể có thể kể đến piperidin, pyridin, pyrazin, piperazin, pyrimidin, pyridazin và tương tự. “Dị vòng chứa nitor có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo” tốt hơn là oxopyridin, dioxopyridin, oxopyrimidin, dioxopyrimidin và tương tự, tốt hơn nữa là oxopyridin hoặc dioxopyrimidin, còn tốt hơn nữa là dioxopyrimidin.

“Dị vòng chứa nitor có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo” có thể có (các) phần tử thể và các ví dụ về phần tử thể như vậy bao gồm [nhóm phần tử thể A] và [nhóm phần tử thể B] nêu trên.

Nếu hai hoặc nhiều phần tử thể có mặt thì chúng có thể là giống hoặc khác nhau.

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

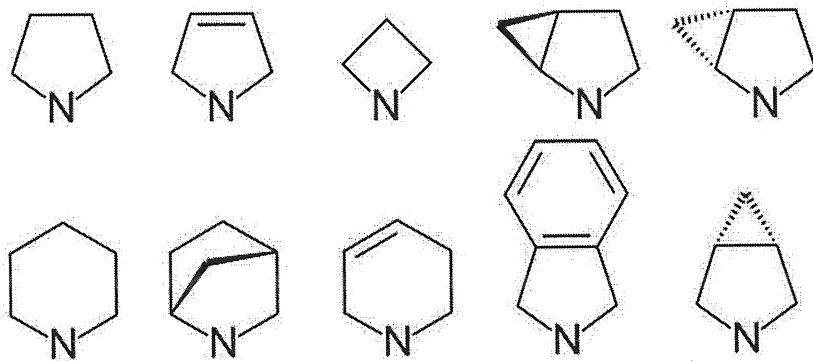


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa nêu trên,

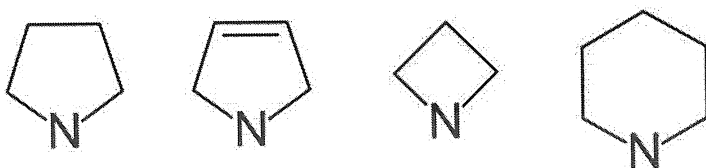
(sau đây còn được gọi là hợp chất (I)), hoặc muối dược dụng của nó.

Trong công thức (I),

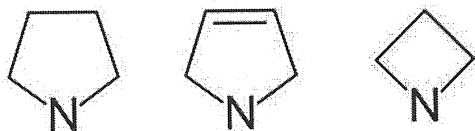
R_1 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thể (chẳng hạn, nhóm C_{1-6} alkenyl, nhóm hydroxy, nhóm halogen) (tốt hơn là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl); R_2 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thể (chẳng hạn, nhóm hydroxy) (chẳng hạn, tốt hơn là hydroxymetyl), hoặc nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thể. R_1 và R_2 tùy ý được liên kết để tạo thành vòng chứa nitor tùy ý có (các) phần tử thể. Tốt hơn là, R_1 và R_2 được liên kết để tạo thành vòng chứa nitor tùy ý có (các) phần tử thể. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các ví dụ về vòng chứa nitor tùy ý có (các) phần tử thể, mà tùy ý được tạo thành bởi R_1 và R_2 kết hợp, bao gồm các vòng sau đây:



tốt hơn là:



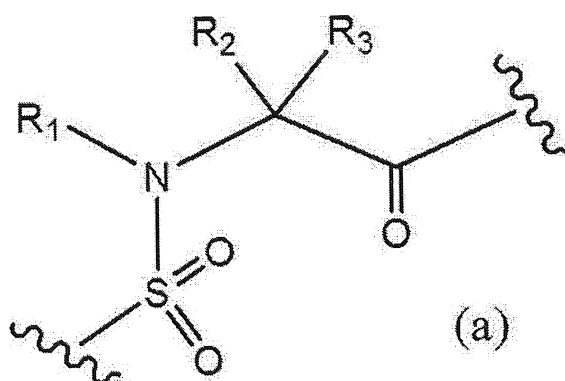
tốt hơn nữa là:



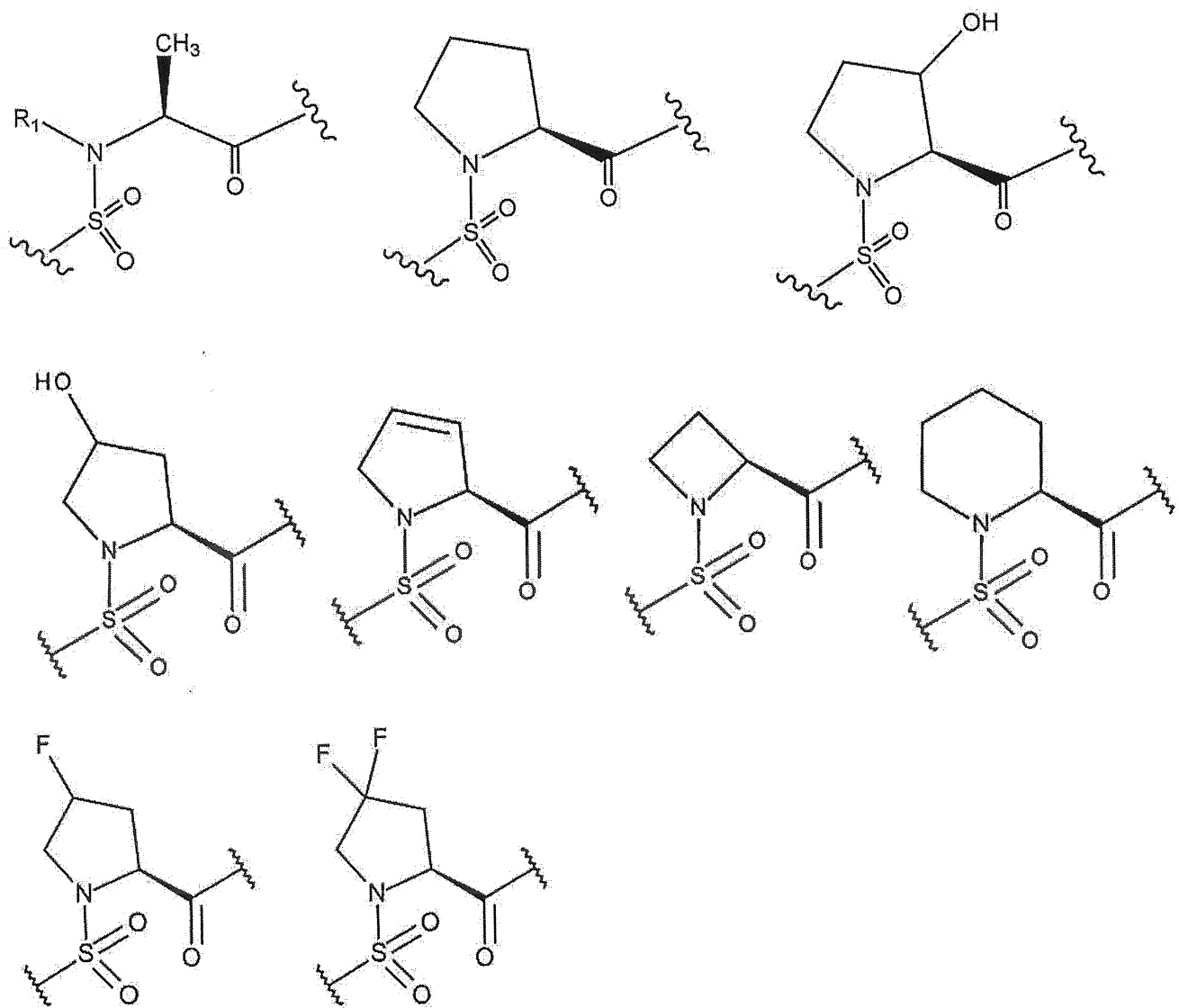
Các ví dụ về phần tử thế mà vòng chứa nitơ tùy ý được tạo thành bởi R_1 và R_2 kết hợp tùy ý bao gồm các loại được lấy làm ví dụ bởi [nhóm phần tử thế A] nêu trên. Tốt hơn là có thể không có phần tử thế, hoặc nhóm hydroxy và nhóm halogen (chẳng hạn, flo) có thể được đề cập. Tốt hơn nữa là vòng chứa nitơ không có phần tử thế.

Ngoài ra, dẫn xuất trong đó R_1 là hydro và R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl cũng được ưu tiên theo cách tương tự.

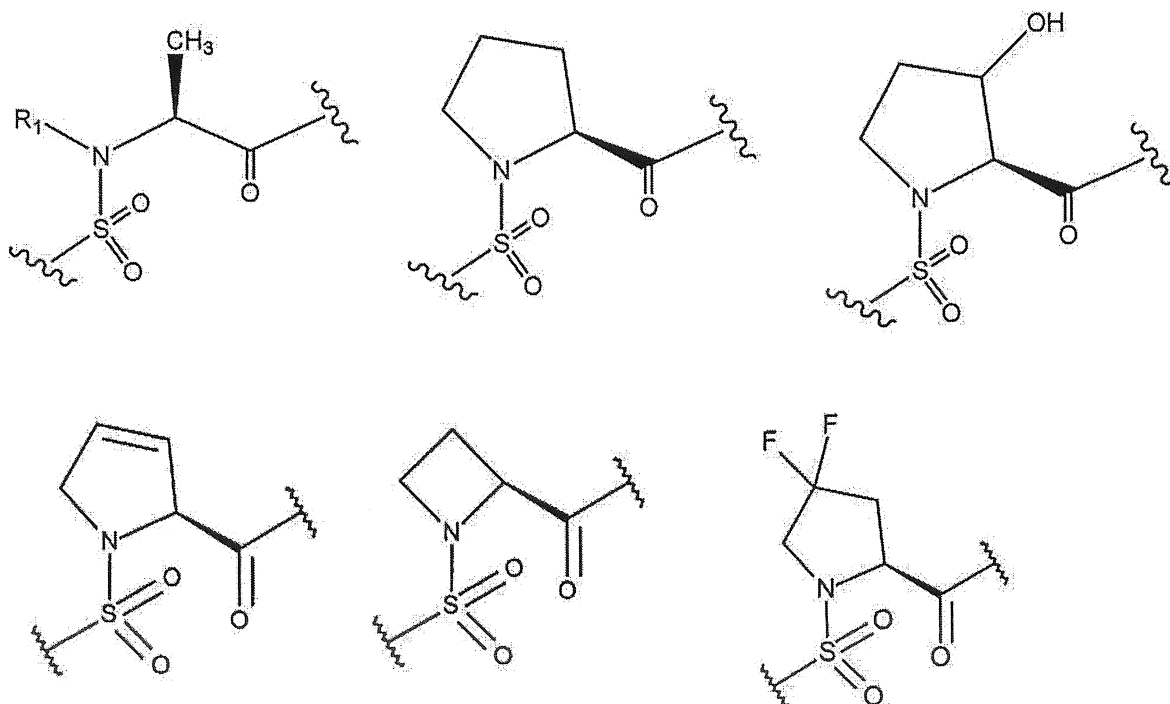
Trong công thức (I), cấu trúc thành phần (a):



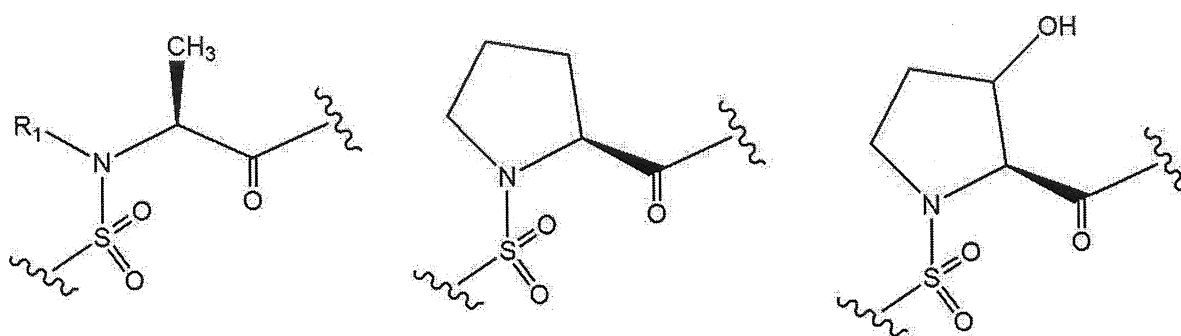
tốt hơn là bất kỳ một trong các nhóm sau đây:



tốt hơn là:



tốt hơn nữa là:



Trong công thức (I), R₃ là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, tốt hơn là hydro. R₃ và R₂ tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalken hoặc xycloalkan.

Trong công thức (I), vòng A là dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo. “Dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo” tốt hơn là oxopyridin, dioxopyridin, oxopyrimidin, dioxopyrimidin hoặc tương tự, tốt hơn nữa là oxopyridin hoặc dioxopyrimidin, còn tốt hơn là dioxopyrimidin.

Trong công thức (I), R₄ và R₅ là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R₄ và R₅ tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalkan (chẳng hạn, xyclopropan). Tốt hơn là, R₄ và R₅ là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (trong đó R₄ và R₅ được liên kết để tạo thành xycloalkan), tốt hơn nữa là R₄ và R₅ là hydro.

Trong công thức (I), Ar_1 là nhóm C_{6-10} aryl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-9} heteroaryl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế. Ar_1 tốt hơn là nhóm C_{6-10} aryl tùy ý có (các) phần tử thế (tốt hơn là nguyên tử halogen), hoặc nhóm C_{1-9} heteroaryl tùy ý có (các) phần tử thế (tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm alkyl), tốt hơn nữa là nhóm C_{1-9} heteroaryl tùy ý có (các) phần tử thế (tốt hơn là, nguyên tử halogen), còn tốt hơn là nhóm benzofuranyl không được thế hoặc được thế bằng nguyên tử halogen.

Trong công thức (I), một trong X_1 và X_2 là nhóm được chọn từ Nhóm A sau đây, và nhóm còn lại là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) hoặc nguyên tử hydro. X_1 không phải là nguyên tử hydro nếu vòng A là vòng có khung pyridon, và X_1 và X_2 không đồng thời là các nguyên tử hydro.

(Nhóm A)

(a) hydro,

(b) -Cy,

(c) $-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(d) $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy$,

(e) $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$,

(f) -O-Cy,

(g) $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(h) $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,

(i) $-S(O)_n-Cy$,

(j) $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(k) $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy$,

(l) $-N(R_{x5})-Cy$,

(m) $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(n) $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,

(o) $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,

(p) $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,

(q) $-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy$,

(r) $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy$, hoặc

(s) $-O-S(O)_m-Cy$,

tốt hơn là:

(b) $-Cy$,

(c) $-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(d) $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy$,

(e) $-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy$,

(f) $-O-Cy$,

(g) $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(h) $-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy$,

(i) $-S(O)_n-Cy$,

(j) $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(k) $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy$,

(l) $-N(R_{x5})-Cy$,

(m) $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

(n) $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,

(o) $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,

(p) $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,

(q) $-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy$, hoặc

(r) $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy$,

còn tốt hơn là:

(b) $-Cy$,

(d) $-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy$,

(f) $-O-Cy$,

(g) $-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,

vẫn còn tốt hơn là:

(b) $-Cy$

(mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong công thức (I)).

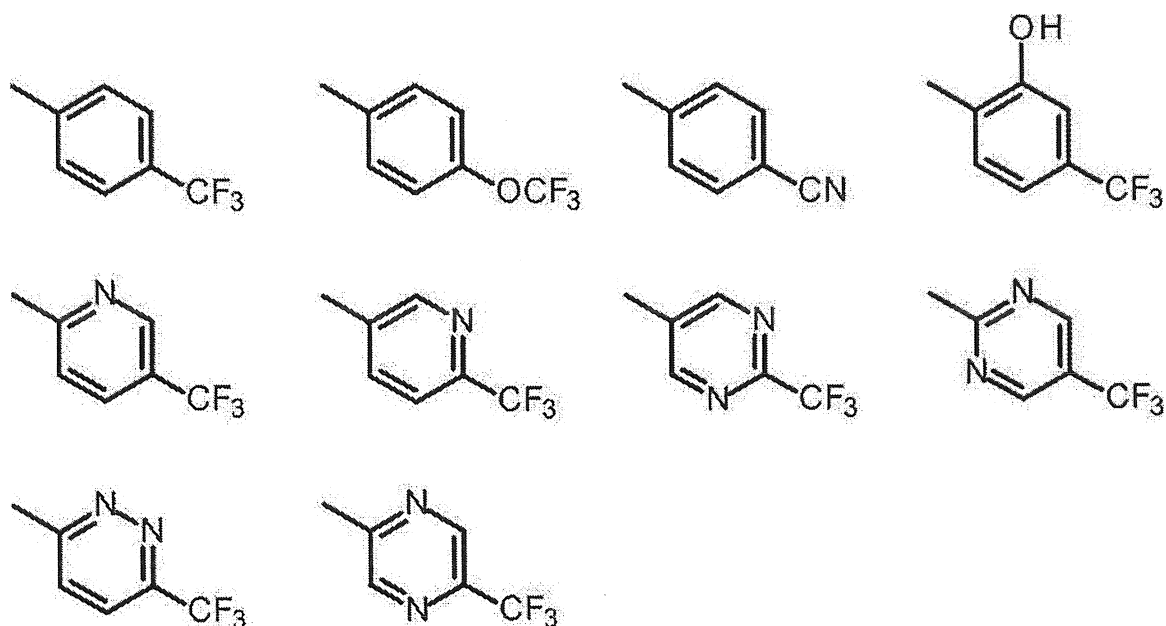
Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các)

nguyên tử khác loại), tốt hơn là nhóm vòng đơn vòng hoặc hai vòng, no hoặc không no (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại), tốt hơn nữa là, nhóm vòng đơn vòng no hoặc không no (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại). Còn tốt hơn là, nó là xyclopentan, xyclohexan, xyclohexen, benzen, naphtalen, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, triazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, oxadiazol, thiadiazol, indol, benzofuran, benzothiophen, quinolin, isoquinolin, quinazolin, benzoxazol, benzothiazol, benzimidazol, tetrahydrofuran, dihydropyran hoặc tetrahydropyran, còn tốt hơn là, xyclopentan, xyclohexan, benzen, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, tetrahydrofuran hoặc tetrahydropyran, còn tốt hơn là benzen hoặc pyridin.

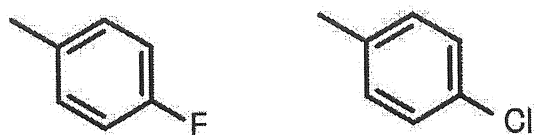
Đối với Cy, các ví dụ về phần tử thế mà “nhóm vòng no hoặc không no (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại)” tùy ý bao gồm các loại được lấy làm ví dụ cho [nhóm phần tử thế B] nêu trên. Tốt hơn là, nó không được thế, hoặc là nhóm alkyl, nhóm alkenyl, nhóm halogenalkyl, nhóm alkyl vòng (tùy ý chứa nguyên tử dị vòng trong vòng), nhóm halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkoxy, nhóm halogenalkoxy, nhóm amino, nhóm amino được thế một hoặc hai lần bằng nhóm alkyl, nhóm xyano, nhóm alkylthio, nhóm cacboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm carbamoyl được thế một hoặc hai lần bằng nhóm alkyl, nhóm axylamino hoặc tương tự. Tốt hơn nữa là, nó không được thế hoặc là nhóm halogen, nhóm halogenalkyl, nhóm hydroxy, nhóm halogenalkoxy, hoặc nhóm xyano.

R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} , và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế. Được ưu tiên là hydro.

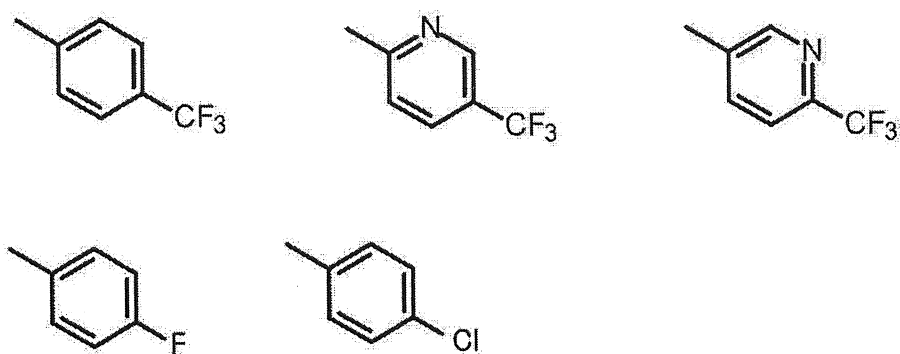
Cy tốt hơn là bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm có các công thức sau đây:



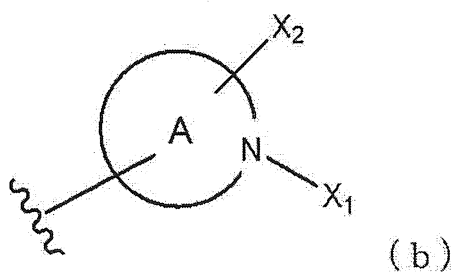
Cy còn tốt hơn là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



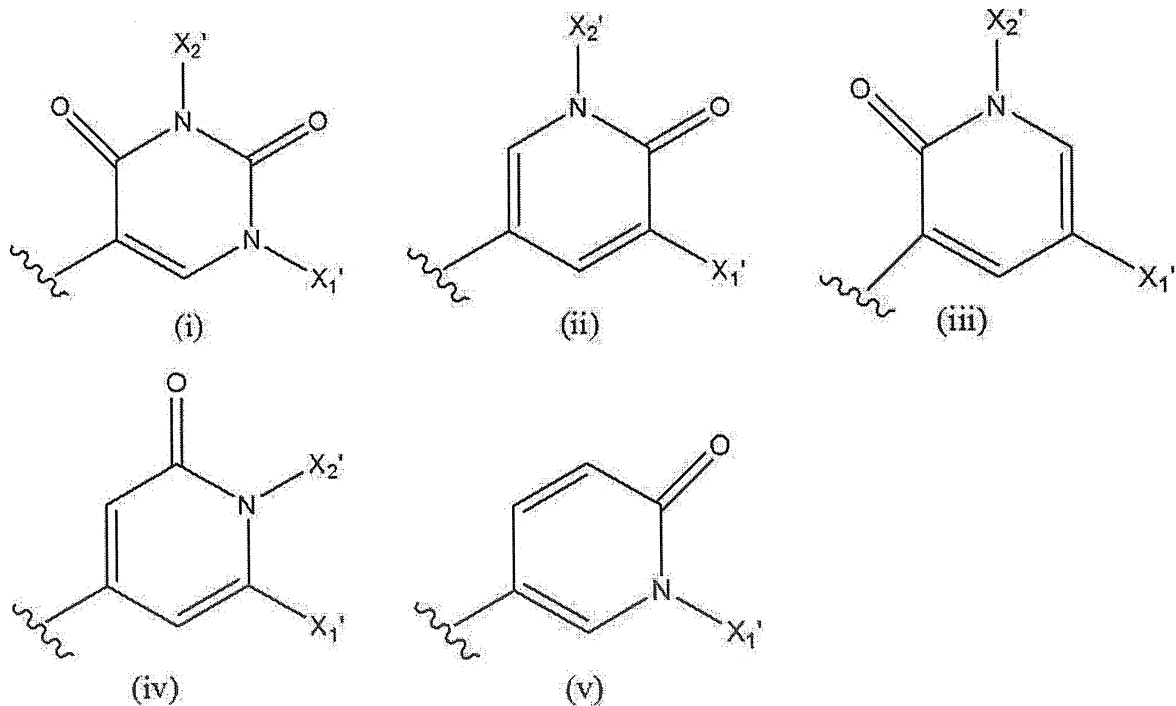
Cy còn tốt hơn là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



Trong công thức (I), cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



tốt hơn là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

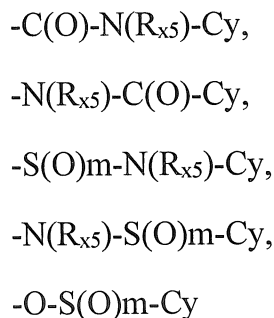


trong đó:

X_1' là một nhóm được chọn từ Nhóm B sau đây:

(Nhóm B)

- Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,
- C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,
- O-Cy,
- O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,
- S(O)_n-Cy,
- S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,
- N(R_{x5})-Cy,
- N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,
- C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,



trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} , và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{1-6} alkoxyacetyl tùy ý có (các) phần tử thế; và

X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng).

Tốt hơn nữa là, cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm có công thức (i), (ii), (iii) hoặc (v), còn tốt hơn là nhóm có công thức (i).

Hợp chất có công thức (I) còn được gọi là hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau đây.

(1) Hợp chất có công thức (I), trong đó:

R_1 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

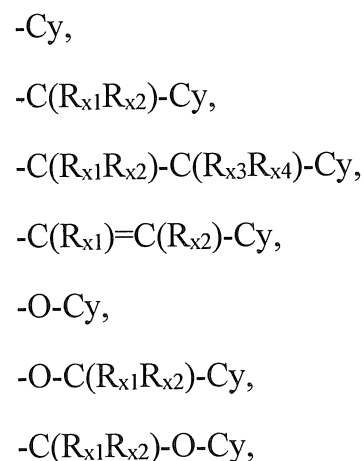
R_2 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_3 là hydro;

R_4 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_5 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

X_1 là:



$-S(O)_n-Cy$,
 $-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy$,
 $-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy$,
 $-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy$,
 $-C(O)-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-C(O)-Cy$,
 $-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy$,
 $-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy$, hoặc
 $-O-S(O)_m-Cy$; và

X_2 là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) [hợp chất I-1];

(2) hợp chất có công thức (I), trong đó:

dị vòng chứa nitơ có 6 cạnh được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo được chọn từ nhóm bao gồm oxopyridin, dioxopyridin, oxopyrimidin và dioxopyrimidin [hợp chất I-2], cụ thể là oxopyridin hoặc dioxopyrimidin [hợp chất I-2-1];

(3) hợp chất có công thức (I), trong đó:

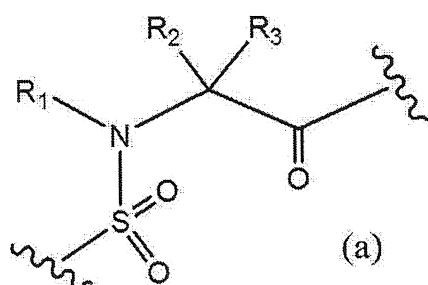
R_1 và R_2 liên kết với nhau để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế [hợp chất I-3];

(4) hợp chất có công thức (I), trong đó:

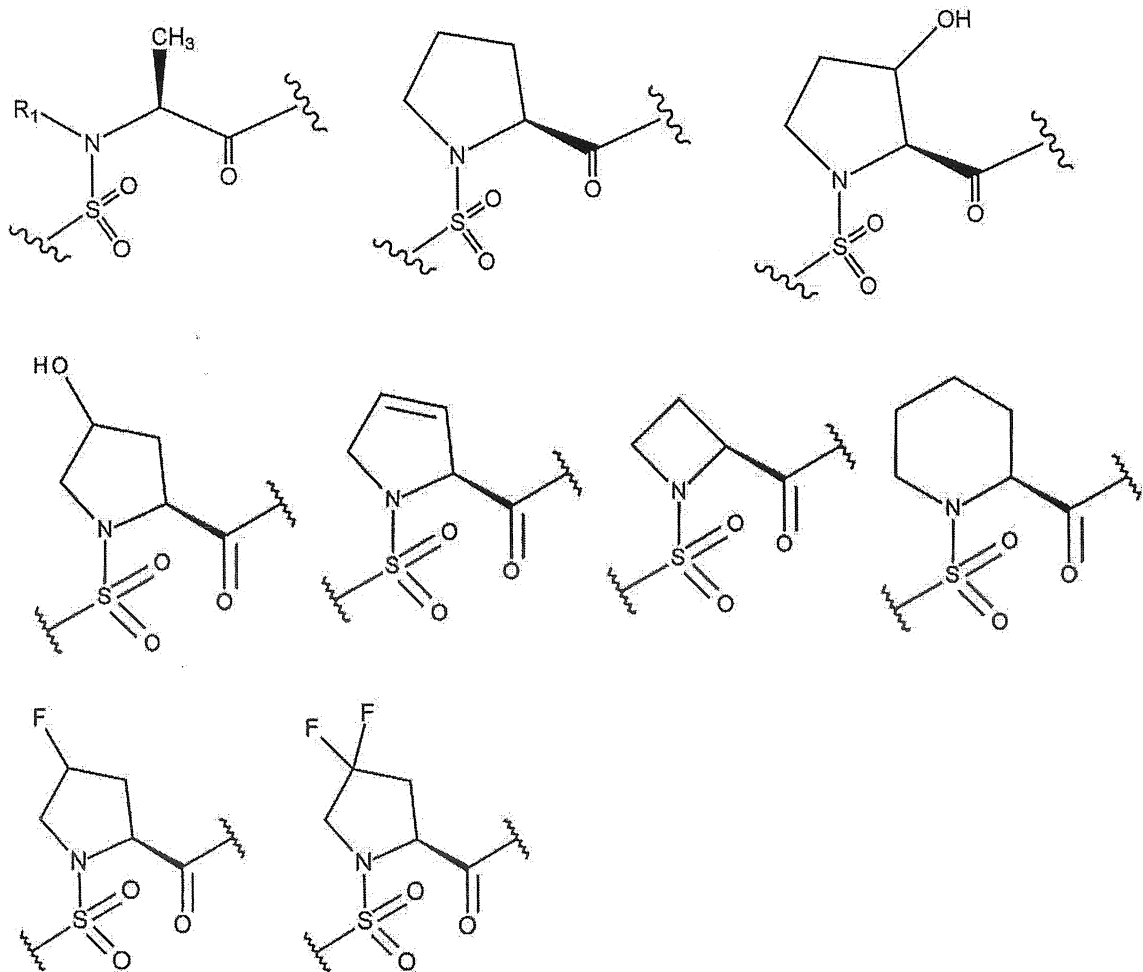
R_1 là hydro, và R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl [hợp chất I-4];

(5) hợp chất có công thức (I), trong đó:

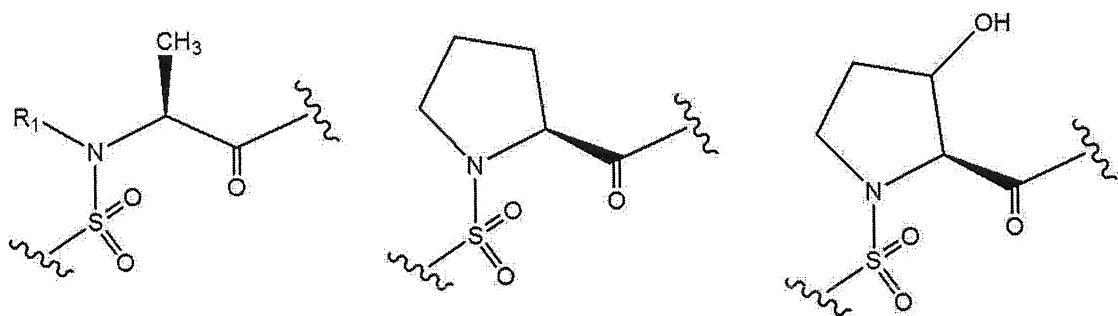
cấu trúc thành phần (a):



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



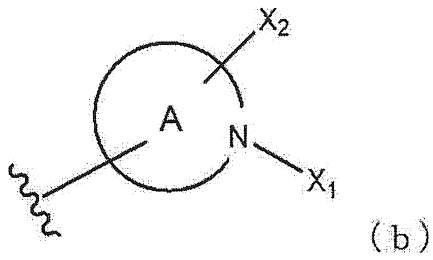
[hợp chất I-5], cụ thể là hợp chất trong đó cấu trúc thành phần (a) là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



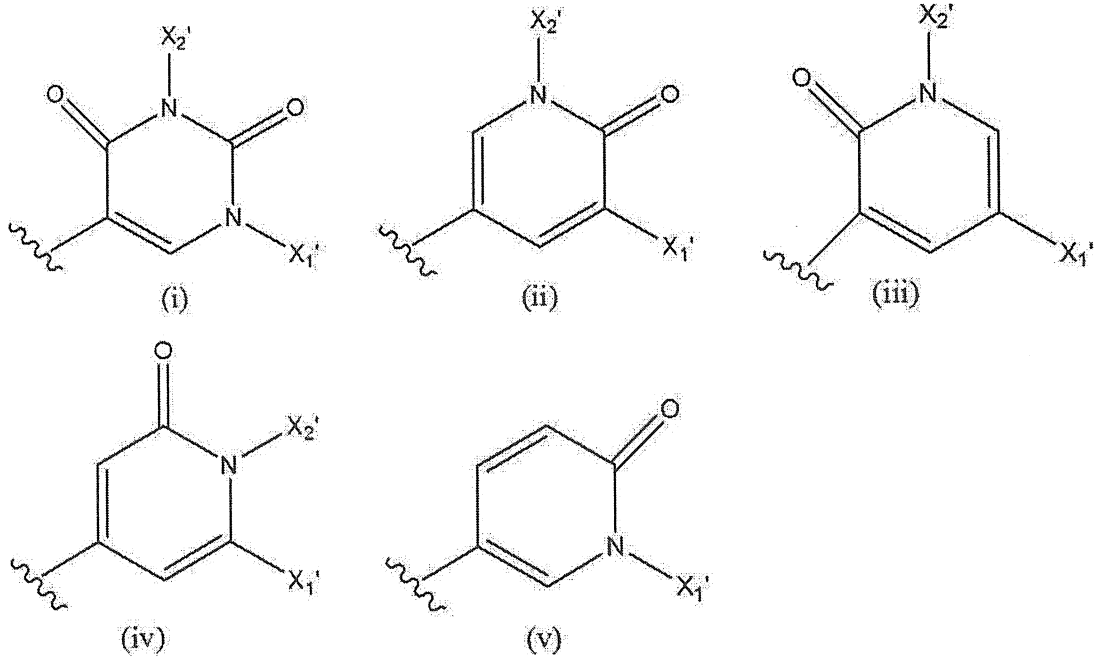
[hợp chất I-5-1];

(6) hợp chất có công thức (I), trong đó:

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



trong đó:

X_1' là một nhóm được chọn từ Nhóm B sau đây:

(Nhóm B)

-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-C($R_{x3}R_{x4}$)-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

-C($R_{x1}R_{x2}$)-O-Cy,

-S(O) n -Cy,

-S(O) n -C($R_{x1}R_{x2}$)-Cy,

$-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,$

$-N(R_{x5})-Cy,$

$-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,$

$-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,$

$-C(O)-N(R_{x5})-Cy,$

$-N(R_{x5})-C(O)-Cy,$

$-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,$

$-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy,$

$-O-S(O)_m-Cy$

trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1} , R_{x2} , R_{x3} , R_{x4} , và R_{x5} là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{1-6} alkoxyacarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế; và

X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) [hợp chất I-6], cụ thể là hợp chất trong đó cấu trúc thành phần (b) là công thức (i), (ii), (iii) hoặc (v) [hợp chất I-6'], cụ thể là hợp chất trong đó cấu trúc thành phần (b) là công thức (i) [hợp chất I-6''];

(7) hợp chất có công thức (I), trong đó:

Ar^1 là nhóm C_{6-10} aryl có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm halogen, nhóm halogen- C_{1-6} alkyl, nhóm halogen- C_{1-6} alkoxy, và nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-9} heteroaryl có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm halogen, nhóm halogen- C_{1-6} alkyl, nhóm halogen- C_{1-6} alkoxy, và nhóm C_{1-6} alkyl [hợp chất I-7];

(8) hợp chất, trong đó:

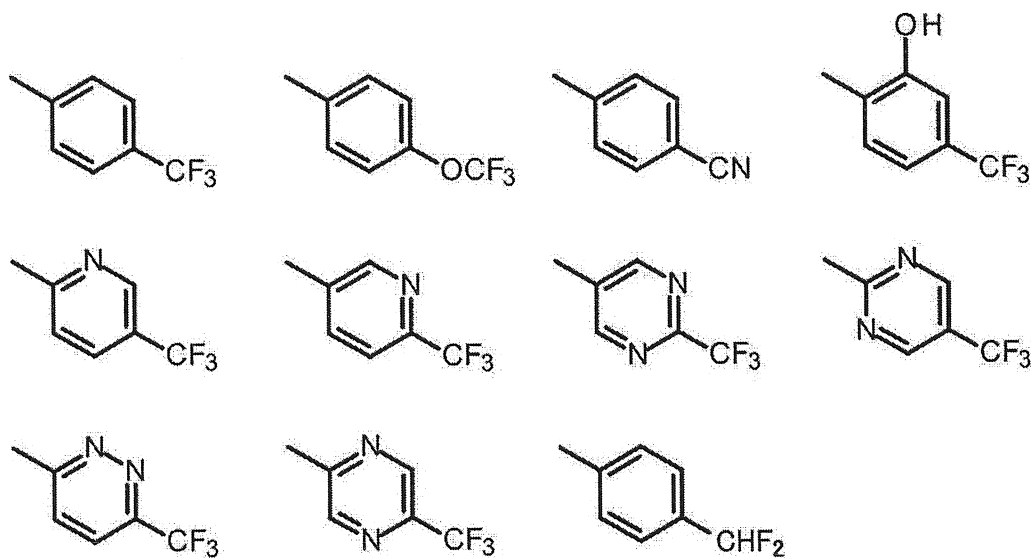
trong hợp chất I-6, hợp chất I-6' hoặc hợp chất I-6'', X_1' là $-Cy$, $-O-Cy$, $-O-CH_2-Cy$, hoặc $-CH_2-CH_2-Cy$ [hợp chất I-6-1], cụ thể là hợp chất trong đó X_1' là $-Cy$ [hợp chất I-6-2];

(9) hợp chất, trong đó, trong hợp chất I-6-1 hoặc hợp chất I-6-2, Cy là benzen tùy ý có (các) phần tử thế, pyridin tùy ý có (các) phần tử thế, pyrimidin tùy ý có (các) phần tử thế, pyridazin tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc pyrazin tùy ý có (các) phần tử thế [hợp chất I-6-3];

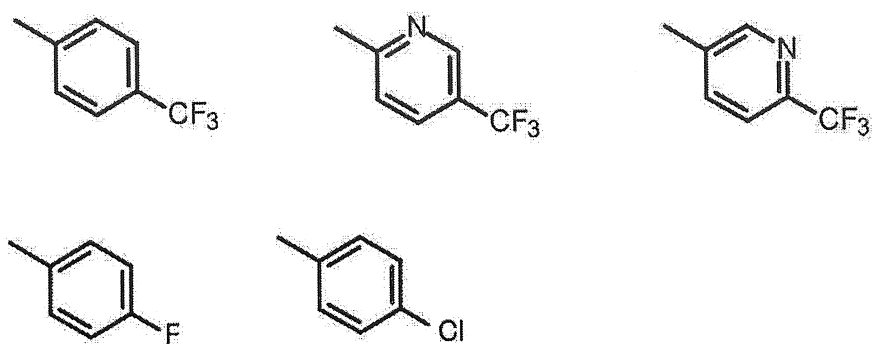
(10) hợp chất, trong đó:

trong hợp chất I-6-1 hoặc hợp chất I-6-2, Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các

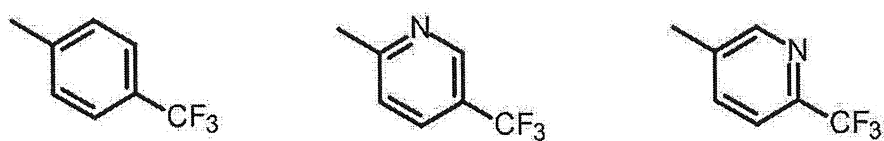
công thức sau đây:



[hợp chất I-6-4]; cụ thể là hợp chất trong đó Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



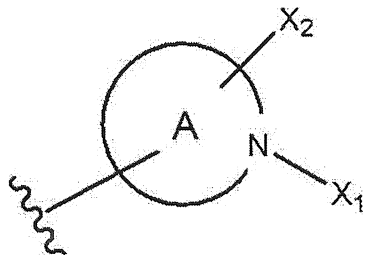
[hợp chất I-6-4'], cụ thể là hợp chất trong đó Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



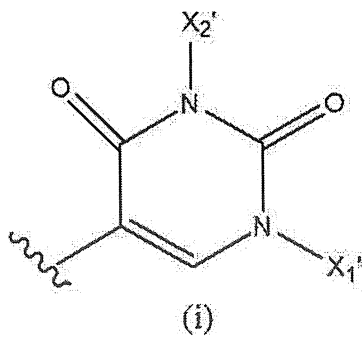
[hợp chất I-6-4''];

(11) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R_4 và R_5 là hydro; cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



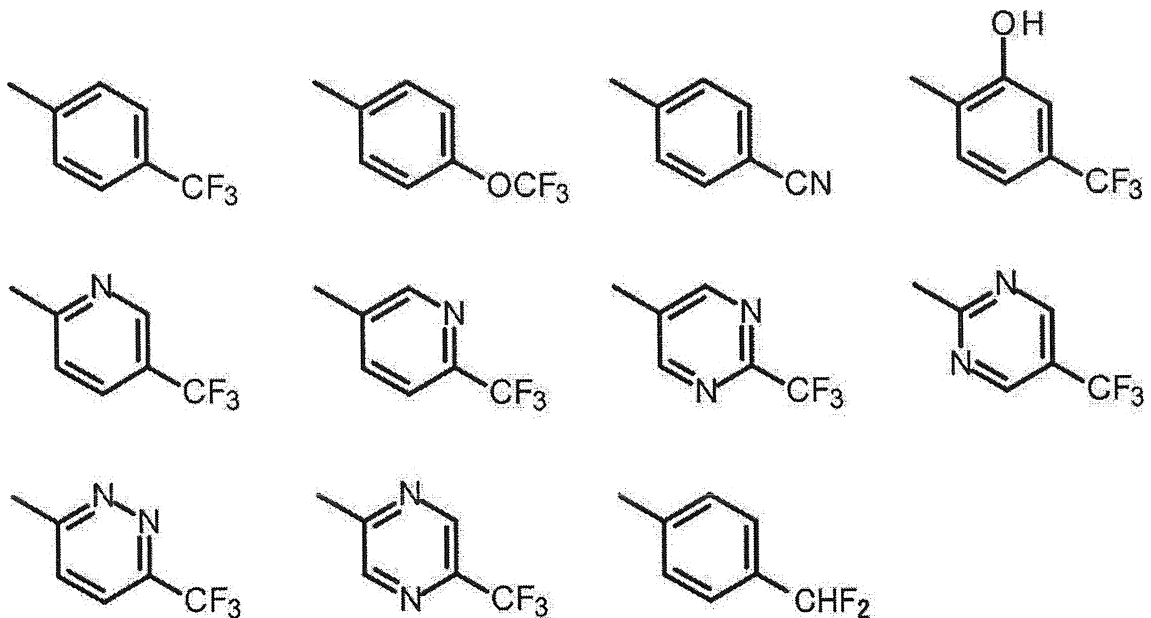
là công thức (i) sau đây:



trong đó:

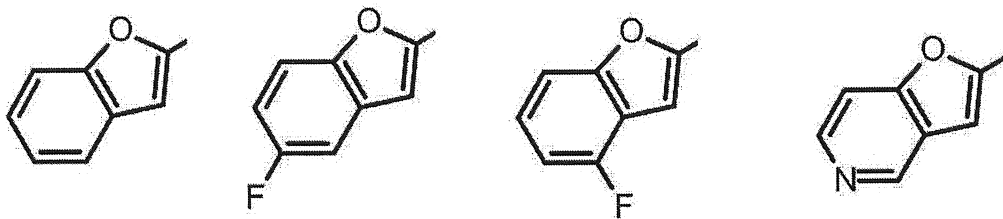
$X1'$ là -Cy;

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

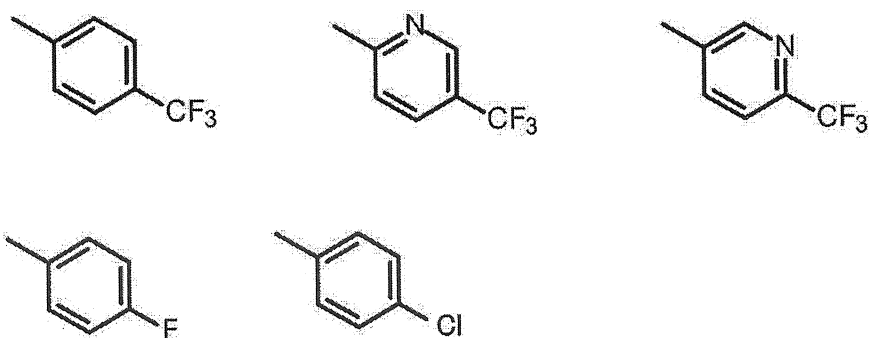


và

Ar_1 là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-8]; cụ thể là hợp chất trong đó Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-8'];

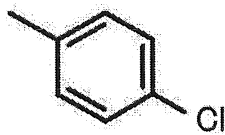
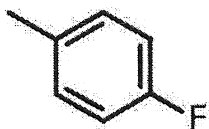
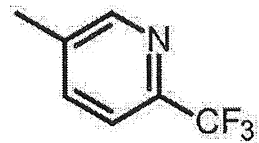
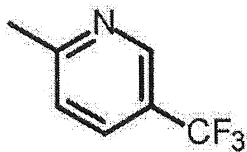
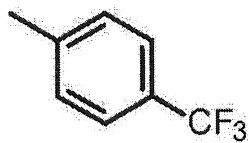
(12) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R_4 và R_5 là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm có công thức (i), (ii), (iii) hoặc (v);

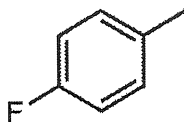
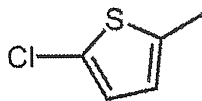
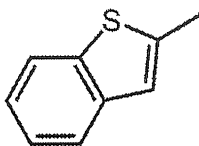
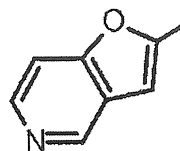
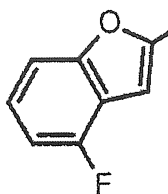
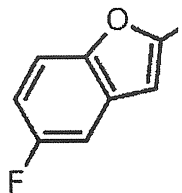
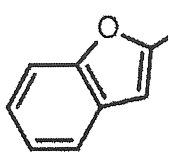
X_1' là -Cy;

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

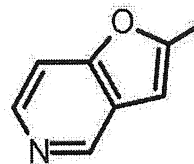
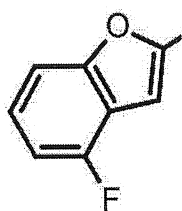
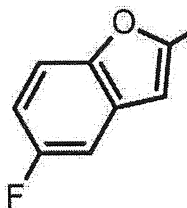
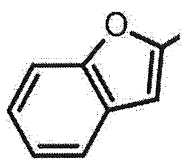


;

Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-9], cụ thể là hợp chất trong đó Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-9'];

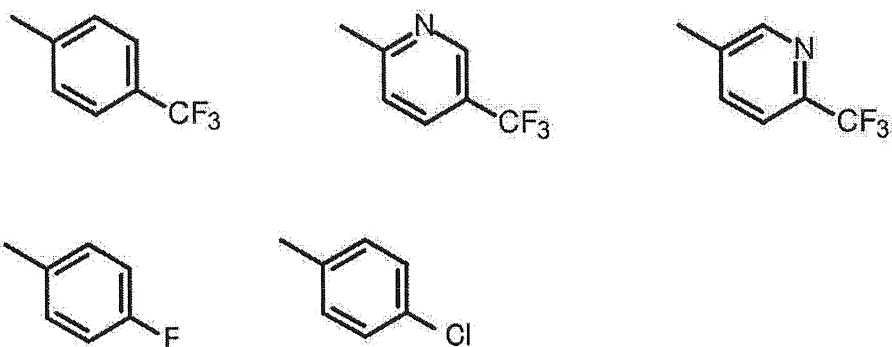
(12) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm có công thức (i);

X₁' là -Cy;

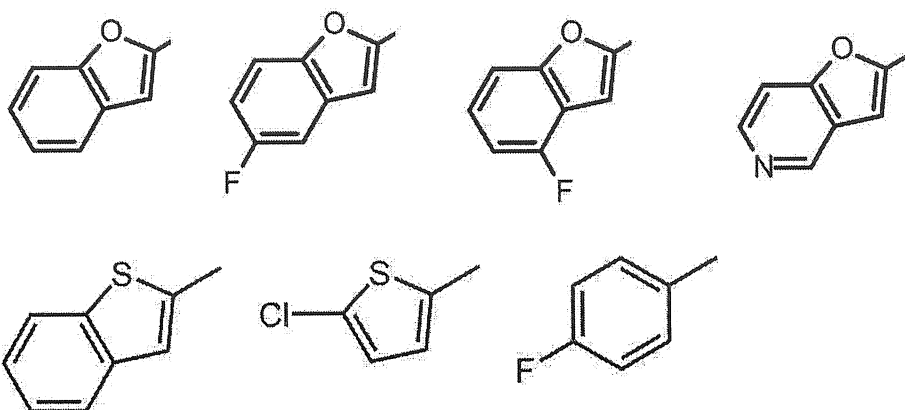
Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

và

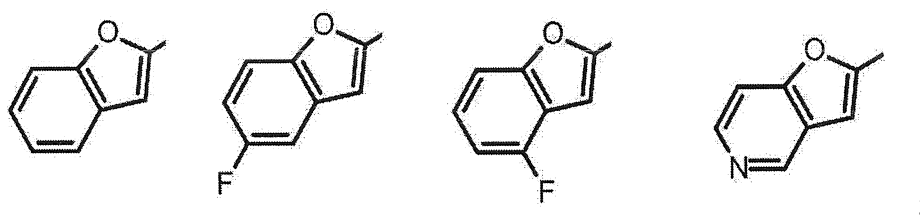
Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-10];

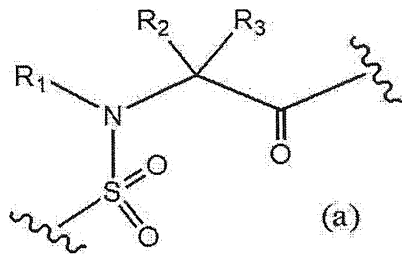
(13) hợp chất có công thức (I), trong đó:

Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

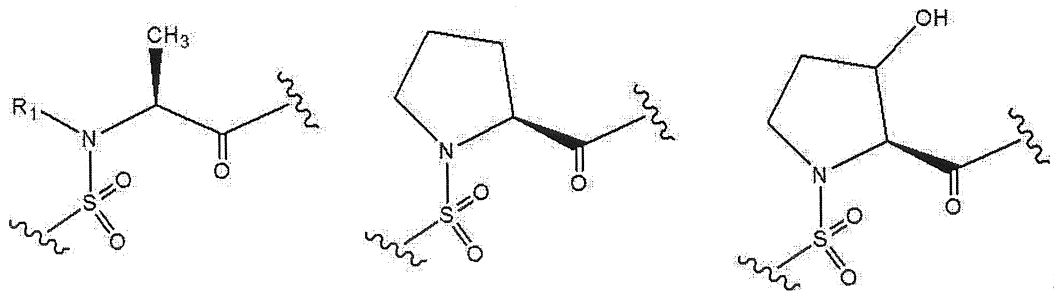


;

cấu trúc thành phần (a):



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

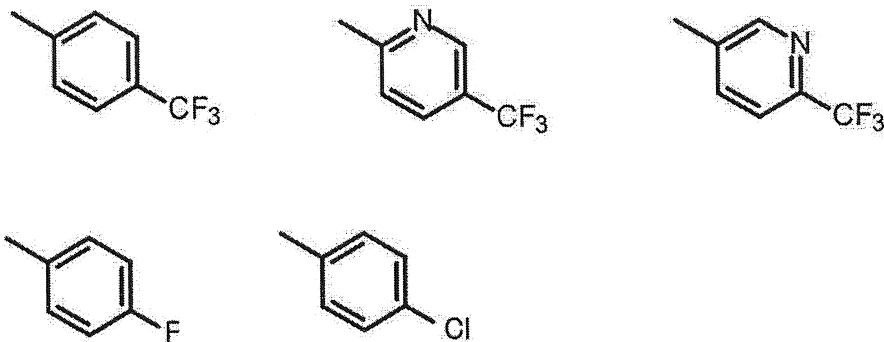


R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm có công thức (i), (ii), (iii) hoặc (v);

X₁' là -Cy; và

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



[hợp chất I-11], cụ thể là hợp chất trong đó cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A là nhóm có công thức (i) [I-11'].

Đối với hợp chất theo sáng chế, được ưu tiên là các hợp chất của các ví dụ được đề cập dưới đây, được ưu tiên hơn là các ví dụ 1, 2, 3, 4, 5 và 8, còn được ưu tiên hơn nữa là các hợp chất ở các ví dụ 1, 3 và 4.

Đối với hợp chất theo sáng chế, các hợp chất ở các ví dụ 10, 11, 13, 15 - 24, 27,

29, 30, 33, 34, 37, 40 - 43, 45, 46, 49 và 51 là cũng tốt hơn, và đặc biệt được ưu tiên là các hợp chất của các ví dụ 16, 18, 21, 23, 30 và 34.

Khi hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối thì muối này chỉ cần là được dụng. Ví dụ, nếu nhóm axit như nhóm cacboxyl và tương tự có mặt trong công thức thì các muối amoni, các muối của kim loại kiềm như natri, kali và tương tự, các muối của kim loại kiềm thổ như canxi, magie và tương tự, muối nhôm, muối kẽm, muối của amin hữu cơ như trietylamin, etanolamin, morpholin, piperidin, dicyclohexylamin và tương tự, và muối của axit amin kiềm như acginin, lyzin và tương tự có thể được đề cập liên quan đến nhóm axit. Nếu nhóm bazơ có mặt trong công thức thì có thể đề cập đến muối của axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit bromhydric và tương tự, muối của axit cacboxylic hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit benzoic, axit maleic, axit fumaric, axit tetric, axit succinic, axit tannic, axit butyric, axit phtalein, axit pamoic, axit enanthic, axit decanoic, 8-clotheophylin, axit salixylic, axit lactic, axit oxalic, axit mandelic, axit malic và tương tự, và muối của axit sulfonic hữu cơ như axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự liên quan đến nhóm bazơ. Đối với phương pháp tạo muối thì hợp chất theo sáng chế và axit hoặc bazơ cần thiết được trộn theo tỷ lệ định lượng thích hợp trong dung môi hoặc chất phân tán, hoặc trao đổi cation hoặc trao đổi anion của dạng muối khác được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng phân quay, và các hỗn hợp của chúng ở các tỷ lệ tùy ý. Mỗi loại có thể thu được ở dạng sản phẩm riêng lẻ theo phương pháp tổng hợp và phương pháp tách đã biết. Ví dụ, chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách sử dụng chất trung gian tổng hợp hoạt quang hoặc bằng cách phân giải quang học raxemat của chất trung gian tổng hợp hoặc sản phẩm cuối cùng bằng phương pháp thông thường.

Hơn nữa, nó còn bao gồm chất đồng vị ổn định và chất đồng vị phóng xạ.

Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các solvat của hợp chất như hydrat, sản phẩm cộng rượu và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được chuyển hóa thành tiền dược chất. Tiền dược chất theo sáng chế là hợp chất mà được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, nếu thành phần hoạt tính chứa nhóm cacboxyl hoặc nhóm phosphat, este thì có thể đề cập đến amit và chất tương tự của chúng. Nếu thành phần hoạt tính chứa nhóm amino thì có thể đề cập đến amit, cacbamat và chất tương tự của chúng. Nếu thành phần hoạt tính chứa nhóm hydroxy thì có thể đề cập đến este, cacbonat, cacbamat và chất tương tự của chúng. Nếu hợp chất theo sáng chế được chuyển hóa thành tiền dược chất

thì nó có thể được liên kết với axit amin hoặc saccarit.

Sáng chế còn bao gồm chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế. Chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế là hợp chất thu được từ sự chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế bằng enzym chuyển hóa và tương tự trong cơ thể. Ví dụ, hợp chất trong đó nhóm hydroxy được đưa vào vòng benzen của hợp chất theo sáng chế do sự chuyển hóa, có thể đề cập đến hợp chất trong đó axit glucuronic, glucoza hoặc axit amin liên kết với gốc axit cacboxylic của hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm hydroxy được cộng vào do sự chuyển hóa, và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPA1 đối với động vật có vú như người, bò, ngựa, chó, chuột nhắt, chuột và tương tự, và có thể được sử dụng làm thuốc, mà được sử dụng nguyên dạng hoặc ở dạng dược phẩm chứa hợp chất này được trộn với chất mang được dụng theo phương pháp đã biết. Trong khi việc sử dụng qua đường miệng thường được ưu tiên, thì cũng có thể sử dụng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, các đường dùng như trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, thuốc đạn, thụt, thuốc mỡ, miếng đắp, dưới lưỡi, thuốc nhỏ mắt, xông hít và tương tự). Khi liều dùng được sử dụng cho các đối tượng nêu trên được xác định theo hiệu quả điều trị mong muốn, phương pháp sử dụng, thời gian điều trị, tuổi tác, trọng lượng và tương tự thì liều dùng hàng ngày là sử dụng từ 1 μ g - 10g đối với đường dùng qua đường miệng và 0,01 μ g - 1g đối với đường dùng ngoài đường tiêu hóa, mà thường được dùng ở người lớn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo một đến vài lần mỗi ngày hoặc một lần trong vài ngày. Ngoài ra, hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm nêu trên là khoảng từ 0,01% trọng lượng - 100% trọng lượng toàn bộ chế phẩm.

Các ví dụ về chất mang được dụng dùng cho dược phẩm theo sáng chế bao gồm các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thường được sử dụng làm chất điều chế. Ví dụ, có thể đề cập đến tá dược, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã, polyme tan trong nước và muối bazơ vô cơ trong chế phẩm rắn; dung môi, chất hòa tan, chất tạo hỗn dịch, chất đẳng trương, chất đệm và chất làm dịu trong chế phẩm lỏng, và tương tự. Nếu cần, các chất phụ gia thông thường như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất làm chua, chất tạo bọt, hương liệu và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Dạng liều dùng của dược phẩm như vậy có thể là viên nén, bột, viên tròn, hạt, viên nang, thuốc đạn, dung dịch, thuốc bọc đường, thuốc truyền, xiro, hỗn dịch, nhũ tương, viên ngậm, thuốc đặt dưới lưỡi, chế phẩm dính, thuốc gây rã qua đường miệng (viên nén), thuốc xông hít, thuốc thụt rửa, thuốc mỡ, miếng đắp, băng dính và thuốc nhỏ mắt, và các dạng này được sản xuất sử dụng các chất trợ bào chế thông thường và theo phương pháp thông thường.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực điều chế dược phẩm, ví dụ, phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản và tương tự. Các phương pháp bào chế cụ thể để bào chế được giải thích chi tiết sau đây.

Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được bào chế ở dạng chế phẩm dùng đường miệng, tá dược và nếu cần, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất tạo hương vị và tương tự cũng được bổ sung vào và hỗn hợp này được xử lý để tạo ra, ví dụ viên nén, bột, viên tròn, hạt, viên nang, dung dịch, thuốc bọc đường, thuốc truyền, xirô và tương tự theo phương pháp thông thường. Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, tinh bột ngô, sucroza, glucoza, sorbitol, xenluloza tinh thể và tương tự. Các ví dụ về chất kết dính bao gồm rượu polyvinyl, polyvinyl ete, etylxenluloza, metylxenluloza, gôm arabic, nhựa tragacan, gelatin, senlac, hydroxypropylxenluloza, tinh bột hydroxypropyl, polyvinylpyrrolidon và tương tự. Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, thạch trắng, bột gelatin, xenluloza tinh thể, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat, canxi xitrat, dextran, pectin và tương tự. Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, hoạt thạch, polyetylen glycol, silica, dầu thực vật hydro hóa và tương tự. Đối với chất tạo màu, loại được cho vào sản phẩm được sử dụng, và đối với chất tạo hương vị, bột cacao, mentol, axit thơm, dầu bạc hà, borneol, bột vỏ quế và tương tự được sử dụng. Nếu cần, các viên nén và hạt này được dùng cho lớp bọc nếu thích hợp như bọc đường, bọc gelatin, và tương tự.

Khi thuốc tiêm được bào chế thì chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm ổn định, chất bảo quản và tương tự được bổ sung vào nếu cần và hỗn hợp này được xử lý để tạo ra thuốc tiêm dưới da, trong cơ hoặc qua tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Như đề cập ở trên, do hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính đối kháng TRPA1 đối với động vật có vú (chẳng hạn, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, heo, bò, cừu, ngựa, khỉ, người, v.v., tốt hơn là người), nó hữu ích làm chất đối kháng TRPA1. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến TRPA1, và hợp chất theo sáng chế có thể được đề xuất làm thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh như vậy.

Đối với bệnh liên quan đến TRPA1, có thể kể đến các bệnh đi kèm chứng đau, các bệnh đường tiêu hóa, các bệnh phổi, các bệnh bàng quang, các bệnh viêm, các bệnh về da, và các bệnh thần kinh và tương tự.

Đối với bệnh đi kèm chứng đau, cụ thể là đau mãn tính, đau thần kinh, đau cấp tính, đau do viêm, chứng đau thần kinh sau zona, bệnh thần kinh, chứng đau dây thần

kinh, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thần kinh do HIV, tổn thương thần kinh, viêm khớp dạng thấp, đau do thoái hóa khớp, đau vùng lưng, chứng đau lưng, đau do ung thư, đau răng, đau đầu, chứng đau nửa đầu, hội chứng ống cổ tay, hội chứng đau cơ xơ hóa, viêm dây thần kinh, chứng đau dây thần kinh hông, quá mẫn khung xương chậu, đau khung xương chậu, đau thời kỳ kinh nguyệt, đau nội tạng, đau hậu phẫu và tương tự có thể được kể đến.

Đối với bệnh đường tiêu hóa, có thể đề cập đến rối loạn chức năng dạ dày-ruột {chứng khó nuốt, khó nuốt cơ năng (FD), hội chứng ruột kích thích (IBS), đau bụng cơ năng}, viêm thực quản bào mòn (GERD), loét, bệnh viêm đường ruột (IBD), nôn (nôn do hóa trị ung thư), viêm tụy và tương tự.

Đối với bệnh phổi, có thể đề cập đến hen suyễn, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), co thắt phế quản và tương tự.

Đối với bệnh bàng quang, có thể đề cập đến bàng quang tăng hoạt động, bài niệu bất thường, viêm bàng đái và tương tự.

Đối với bệnh viêm, có thể đề cập đến bỏng, thoái hóa khớp và tương tự.

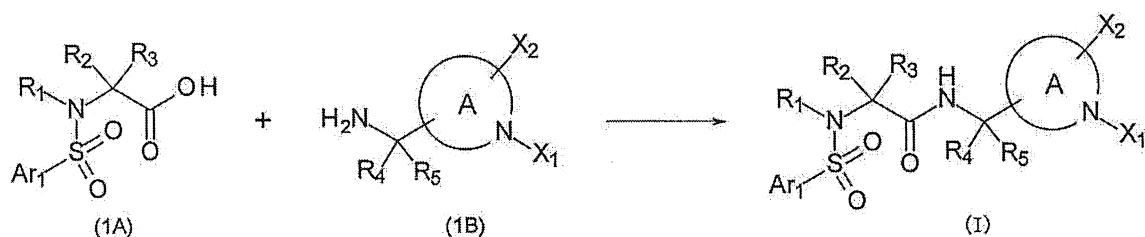
Đối với bệnh về da, có thể đề cập đến viêm da cơ địa, ngứa và tương tự.

Đối với bệnh thần kinh, có thể đề cập đến bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư và tương tự.

Đối với bệnh liên quan đến TRPA1, tốt hơn là, có thể đề cập đến chứng đau mãn tính, đau dây thần kinh, đau cấp tính, hen suyễn, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, rối loạn chức năng dạ dày-ruột, viêm thực quản bào mòn, bệnh viêm đường ruột, ngứa, bệnh thần kinh do tác nhân kháng ung thư và tương tự.

Các phương pháp sản xuất các hợp chất đặc trưng trong số các hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới đây. Tuy nhiên, phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế là không bị giới hạn ở đó. Trừ khi có quy định cụ thể khác, mỗi ký hiệu trong các công thức là như được định nghĩa ở trên.

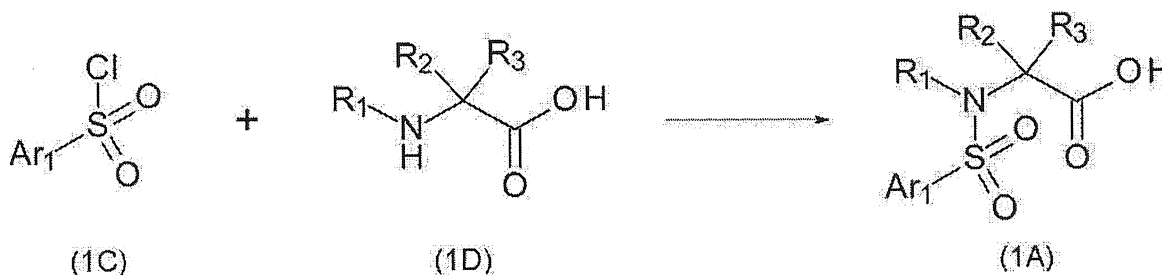
Ví dụ, hợp chất (I) có thể được tổng hợp như sau.



Hợp chất mục tiêu (I) có thể được sản xuất bằng cách cho dẫn xuất axit

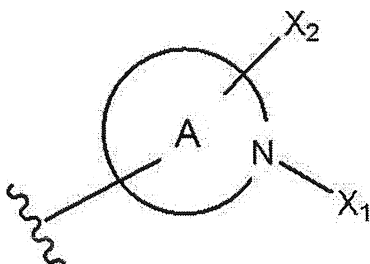
carboxylic (1A) và dẫn xuất amin (1B) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như diclometan và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của 1-hydroxybenzotriazol và tương tự phản ứng với chất làm ngưng tụ được thể hiện bằng 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSC) với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như triethylamin và tương tự.

Dẫn xuất axit cacboxylic (1A) nêu trên có thể được tổng hợp như sau.

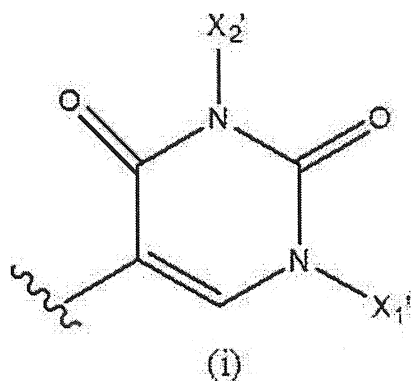


Dẫn xuất axit cacboxylic (1A) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất sulfonylchlorua (1C) phản ứng với dẫn xuất amin (1D) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như dung môi hỗn hợp gồm tetrahydrofuran và nước và tương tự với sự có mặt của bazơ như natri hydroxit và tương tự. Dẫn xuất axit cacboxylic (1A) cũng có thể được tổng hợp bằng cách bảo vệ axit cacboxylic của dẫn xuất amin (1D) với nhóm bảo vệ thích hợp như methyl, ethyl, benzyl, tert-butyl và tương tự nếu cần, và loại bỏ nhóm bảo vệ này bằng phương pháp thích hợp như xử lý axit và tương tự sau quá trình sulfonamid hóa nêu trên.

Ví dụ, phương pháp tổng hợp hợp chất được thể hiện bằng (1B-1), trong đó, trong công thức (1B), R_4 và R_5 là hydro; và cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

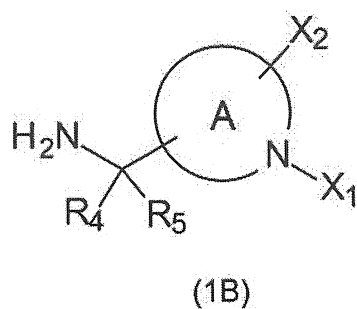


là công thức (i) sau đây:

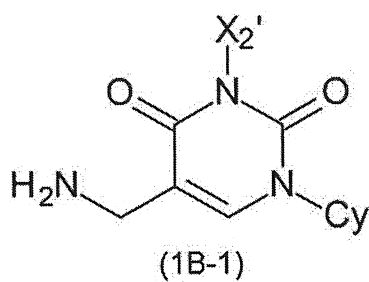


trong đó:

X_1' là $-Cy$ và X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), tức là,

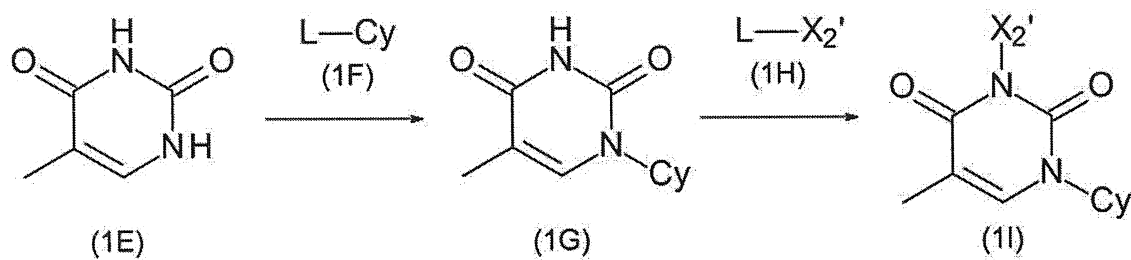


là

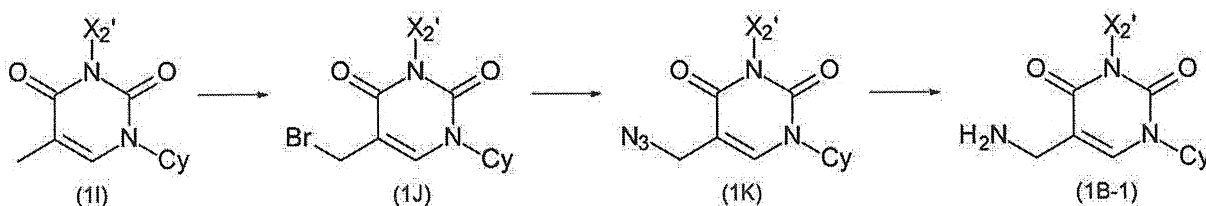


trong đó:

X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), được thể hiện dưới đây.

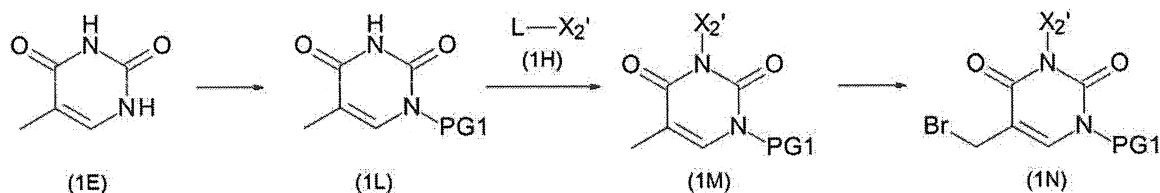


Dẫn xuất thymin (1I) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất thymin (1G) thu được bằng cách cho thymin (1E) phản ứng với dẫn xuất halogen (1F) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như đồng (I) iodua và tương tự và phối tử như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen và tương tự phản ứng với dẫn xuất halogen (1H) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat.



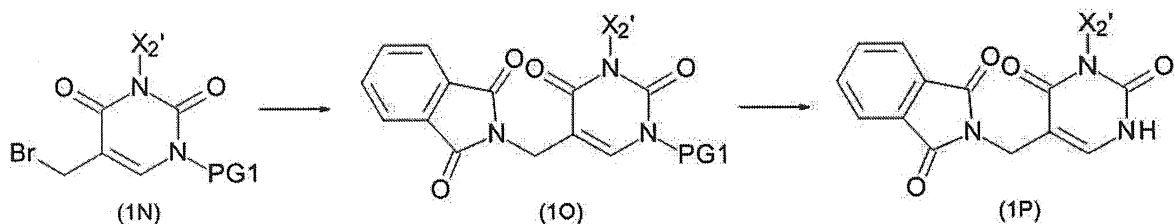
Dẫn xuất azit (1K) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất bromua (1J) mà có thể được tổng hợp bằng cách gia nhiệt dẫn xuất thymin (1I) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như cacbon tetraclohua và tương tự với sự có mặt của chất brom hóa như N-bromosuccinimit, và chất khơi mào gốc như 2,2'-azobisisobutyronitril phản ứng với chất azit như natri azit trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự. Hợp chất (1B-1) đích có thể được sản xuất bằng cách khử dẫn xuất azit (1K) thu được trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như paladi/cacbon, paladi hydroxit, chất xúc tác Lindlar, platin/cacbon và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của axit như axit axetic, axit clohydric và tương tự trong môi trường hydro ở áp suất hoặc sự điều áp thông thường.

Ngoài ra, dẫn xuất amin (1B-1) cũng có thể được tổng hợp như sau.

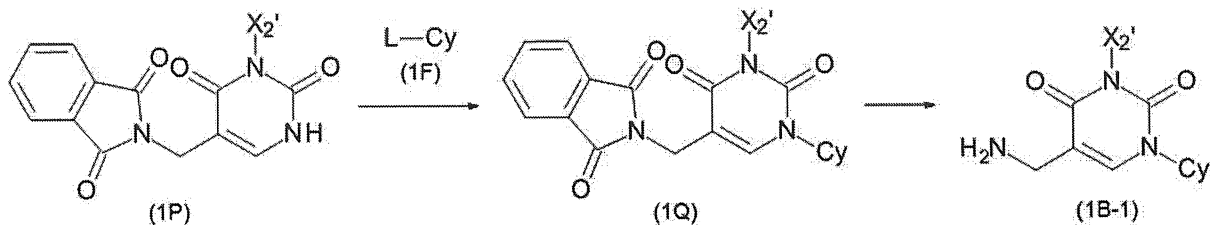


Dẫn xuất thymin (1M) có thể được tổng hợp bằng cách cho thymin được bảo vệ (1L) (trong đó PG1 là nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycarbonyl (nhóm Boc), nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự) thu được bằng cách bảo vệ thymin (1E) bằng nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycarbonyl (nhóm Boc), nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự, phản ứng với dẫn xuất halogen (1H) (trong

đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit, etanol và tương tự với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat. Dẫn xuất bromua (1N) có thể được tổng hợp bằng cách gia nhiệt dẫn xuất thymine (1M) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như cacbon tetraclorea và tương tự với sự có mặt của chất brom hóa như N-bromosuccinimide và chất khơi mào gốc như 2,2'-azobisisobutyronitril.

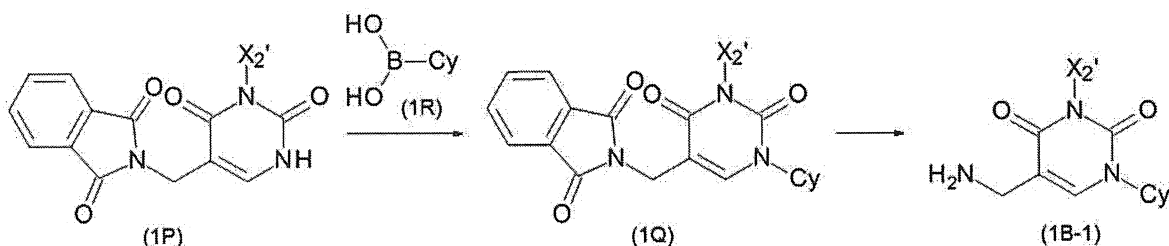


Dẫn xuất thymine (1P) có thể được tổng hợp bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG1 của dẫn xuất phthalimit (1O) thu được bằng cách cho dẫn xuất bromua (1N) phản ứng với phthalimit trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat bằng phương pháp thích hợp như xử lý axit, thủy phân và tương tự.



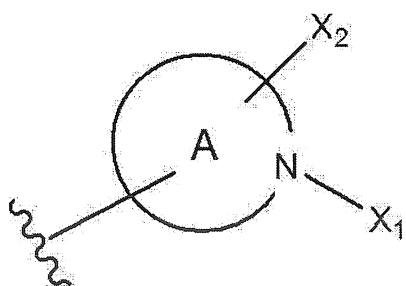
Hợp chất đích (1B-1) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (1Q) thu được bằng cách cho dẫn xuất thymine (1P) và dẫn xuất halogen (1F) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như đồng (I) iodua và tương tự và phối tử như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen và tương tự, phản ứng với hydrazin và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như etanol và tương tự để loại bỏ nhóm phthaloyl.

Dẫn xuất amin (1B-1) cũng có thể được tổng hợp như sau.

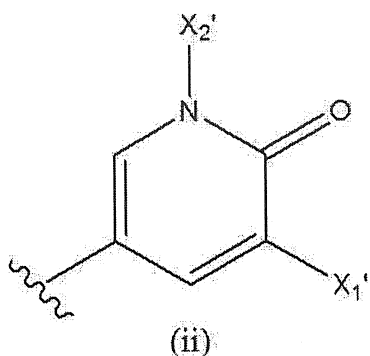


Hợp chất đích (1B-1) có thể được sản xuất bằng cách loại bỏ, bằng phương pháp nêu trên, nhóm phthaloyl từ hợp chất (1Q) thu được bằng cách cho dẫn xuất thymin (1P) nêu trên phản ứng với dẫn xuất axit boronic (1R) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như đồng axetat(I) và tương tự và phối tử như pyridin và tương tự.

Ví dụ, phương pháp tổng hợp hợp chất được thể hiện bằng (1B-2), trong đó, trong công thức (1B), R_4 và R_5 là hydro; và cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

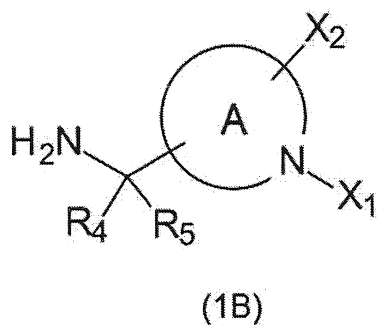


là công thức (ii) sau đây:

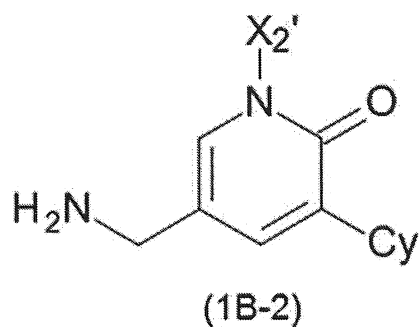


trong đó:

X_1' là $-Cy$ và X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), tức là,

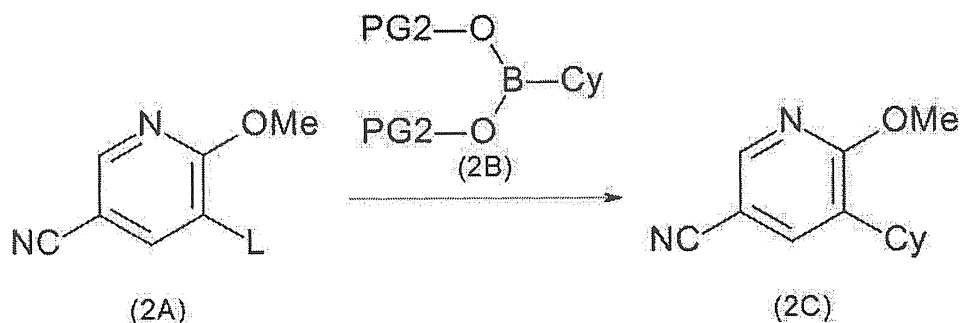


là

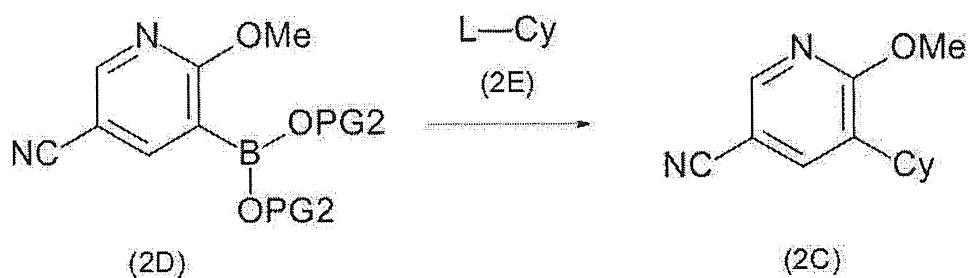


trong đó:

X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phân tử thế (các phân tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) được thể hiện dưới đây.

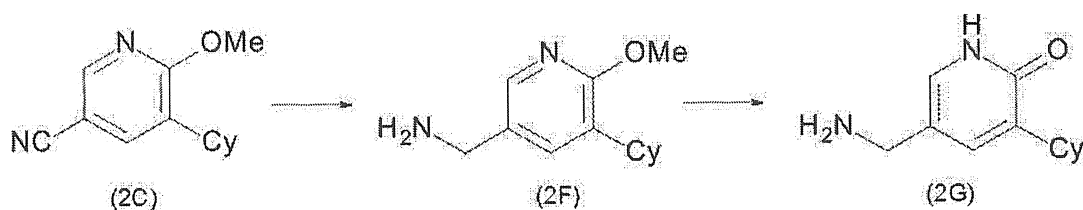


Dẫn xuất nitril (2C) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất halogen (2A) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo, và Me là metyl) phản ứng với dẫn xuất axit boronic (2B) (trong đó $-B(OPG_2)_2$ là $-B(OH)_2$ hoặc dẫn xuất axit boronic thích hợp như catecholboran, pinacolboran, axit N-metyliminodioxetic boronat và tương tự) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như 1,4-dioxan hoặc toluen, butanol và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, trikali phosphat và tương tự, và đồng axetat và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,4,6-triisopropyl-2'-(dicyclohexylphosphino)biphenyl và tương tự, và với sự có mặt của chất xúc tác như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi và tương tự.

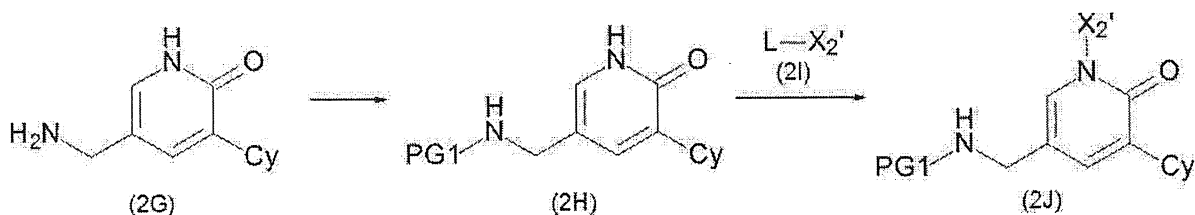


Dẫn xuất nitril (2C) cũng có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất axit

boronic (2D) (trong đó $-B(OPG_2)_2$ là $-B(OH)_2$ hoặc dẫn xuất axit boronic thích hợp như catecholboran, pinacolboran, axit N-metyliminodioxetic boronat và tương tự, và Me là methyl) phản ứng với dẫn xuất halogen (2E) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như 1,4-dioxan hoặc toluen, butanol và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, trikali phosphat và tương tự và đồng axetat và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,4,6-triisopropyl-2'-(dicyclohexylphosphino)biphenyl và tương tự và với sự có mặt của chất xúc tác như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi và tương tự.

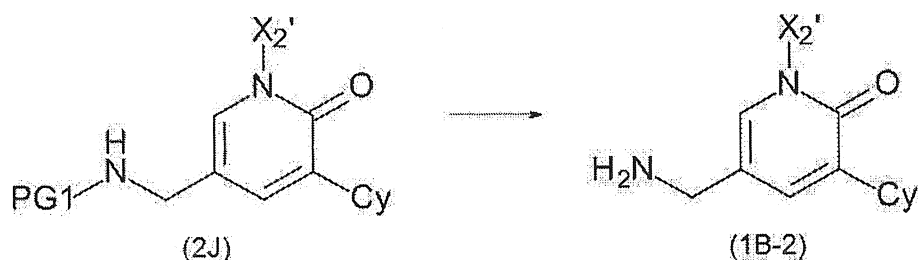


Dẫn xuất amin (2F) có thể được tổng hợp bằng cách khử dẫn xuất nitril (2C) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran hoặc axit axetic và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như paladi/cacbon, paladi hydroxit, platin/cacbon và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của axit như axit clohydric và tương tự trong môi trường hydro ở áp suất hoặc sự điều áp thông thường. Ngoài ra, dẫn xuất amin (2F) có thể được tổng hợp bằng phản ứng sử dụng lithi nhôm hydrua, phức boran-tetrahydrofuran và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như tetrahydrofuran và tương tự. Ngoài ra, dẫn xuất amin (2F) cũng có thể được tổng hợp bằng phản ứng sử dụng natri tetrahydroborat và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như tetrahydrofuran và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như coban clorua và tương tự. Dẫn xuất pyridon (2G) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất amin (2F) phản ứng với axit bromhydric và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như axit axetic và tương tự.



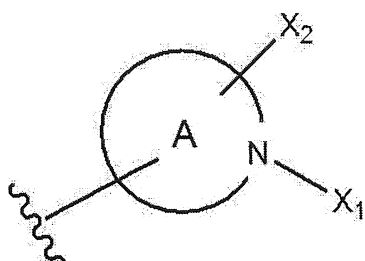
Dẫn xuất pyridon (2J) có thể được tổng hợp bằng cách cho amin được bảo vệ (2H) (trong đó PG1 là nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycacbonyl (nhóm Boc),

nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự) thu được bằng cách bảo vệ nhóm amino của dẫn xuất pyridon (2G) với nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycarbonyl (nhóm Boc), nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự, phản ứng với dẫn xuất halogen (2I) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran và tương tự với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và xesi cacbonat.

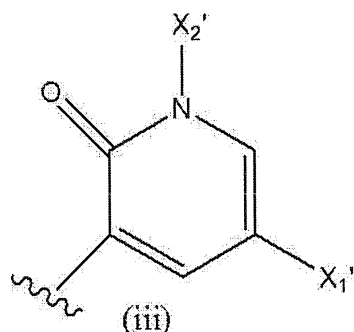


Hợp chất đích (1B-2) có thể được sản xuất bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG1 của dẫn xuất pyridon (2J) bằng phương pháp thích hợp như xử lý axit, thủy phân và tương tự.

Ví dụ, phương pháp tổng hợp hợp chất được thể hiện bằng (1B-3), trong đó, trong công thức (1B), R₄ và R₅ là hydro; và cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

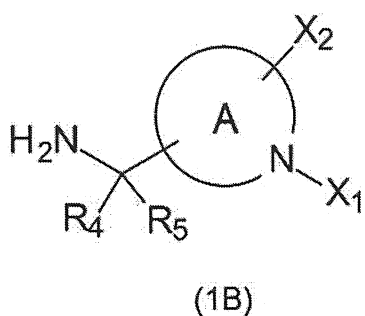


là công thức (iii) sau đây:

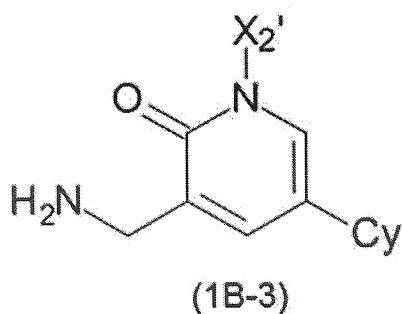


trong đó:

X₁' là -Cy và X₂' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng), tức là,

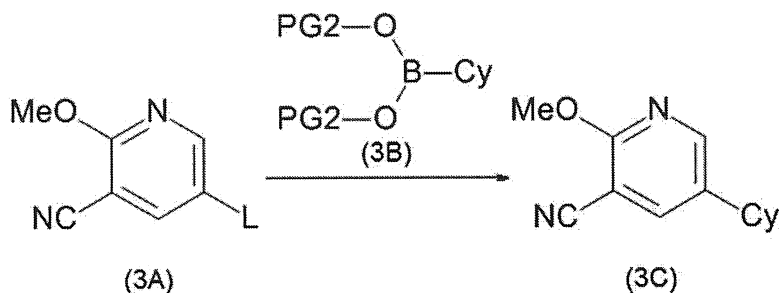


là



trong đó:

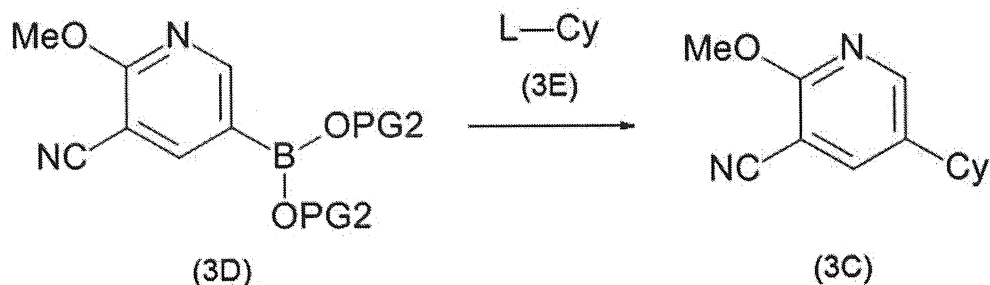
X_2' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thể (các phần tử thể tùy ý được liên kết để tạo thành vòng) được thể hiện dưới đây.



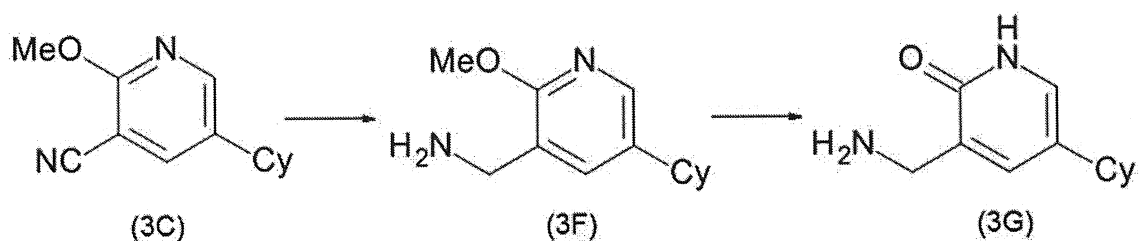
Dẫn xuất nitril (3C) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất halogen (3A) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo, và Me là metyl) phản ứng với dẫn xuất axit boronic (3B) (trong đó $-B(OPG_2)_2$ là $-B(OH)_2$ hoặc dẫn xuất axit boronic thích hợp như catecholboran, pinacolboran, axit N-metyliminodioxetic boronat và tương tự) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như 1,4-dioxan hoặc toluen, butanol và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, trikali phosphat và tương tự, và đồng axetat và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,4,6-triisopropyl-2'-(dicyclohexylphosphino)biphenyl và tương tự, và với sự có mặt của chất xúc tác như

[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi,
tetrakis(triphenylphosphin)paladi và tương tự.

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi,

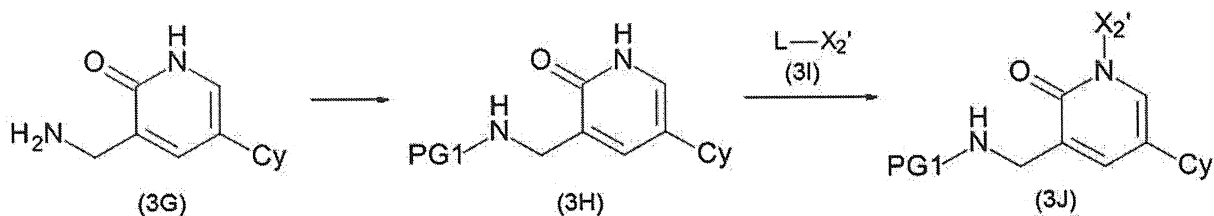


Ngoài ra, dẫn xuất nitril (3C) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất axit boronic (3D) (trong đó $-B(OPG_2)_2$ là $-B(OH)_2$ hoặc dẫn xuất axit boronic thích hợp như catecholboran, pinacolboran, axit N-metyliminodioxetic boronat và tương tự, và Me là methyl) phản ứng với dẫn xuất halogen (3E) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như 1,4-dioxan hoặc toluen, butanol và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như natri hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, trikali phosphat và tương tự, và đồng axetat và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,4,6-triisopropyl-2'-(dixyclohexylphosphino)biphenyl và tương tự, và với sự có mặt của chất xúc tác như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi và tương tự.

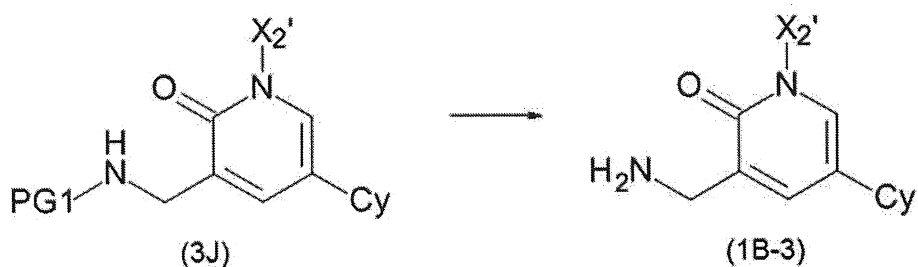


Dẫn xuất amin (3F) có thể được tổng hợp bằng cách khử dẫn xuất nitril (3C) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran hoặc axit axetic và tương tự, với sự có mặt của chất xúc tác như paladi/cacbon, paladi hydroxit, platin/cacbon và tương tự, với sự có mặt hoặc vắng mặt của axit như axit clohydric và tương tự, trong môi trường hydro ở áp suất hoặc sự điều áp thông thường. Hơn nữa, dẫn xuất amin (3F) có thể được tổng hợp bằng phản ứng sử dụng lithi nhôm hydrua, phức boran-tetrahydrofuran và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như tetrahydrofuran và tương tự. Ngoài ra, dẫn xuất amin (3F) cũng có thể được tổng hợp bằng phản ứng sử dụng natri tetrahydroborat và tương tự

trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như tetrahydrofuran và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của đồng dung môi như nước và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như coban clorua và tương tự. Dẫn xuất pyridon (3G) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất amin (3F) phản ứng với axit bromhydric và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như axit axetic và tương tự.

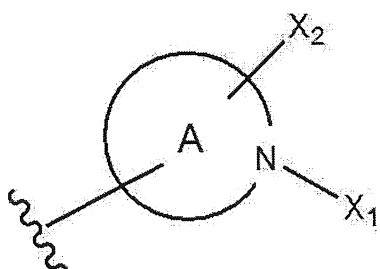


Dẫn xuất pyridon (3J) có thể được tổng hợp bằng cách cho amin được bảo vệ (3H) (trong đó PG1 là nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycarbonyl (nhóm Boc), nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự) thu được bằng cách bảo vệ nhóm amino của dẫn xuất pyridon (3G) với nhóm bảo vệ thích hợp như nhóm tert-butoxycarbonyl (nhóm Boc), nhóm benzyloxycarbonyl (nhóm Cbz) và tương tự, phản ứng với dẫn xuất halogen (3I) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran và tương tự với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và xesi cacbonat.

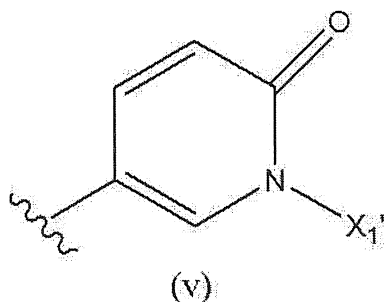


Hợp chất đích (1B-3) có thể được sản xuất bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ PG1 của dẫn xuất pyridon (3J) bằng phương pháp thích hợp như xử lý axit, thủy phân và tương tự.

Ví dụ, phương pháp tổng hợp hợp chất được thể hiện bằng (1B-5), trong đó, trong công thức (1B), R₄ và R₅ là hydro; và cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

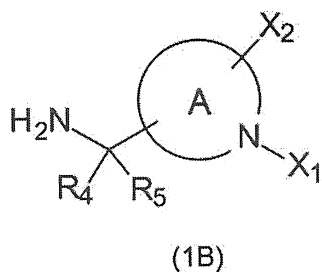


là công thức (v) sau đây:

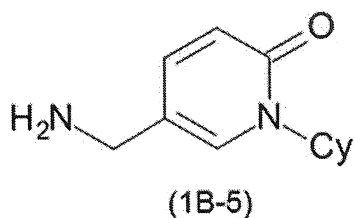


trong đó:

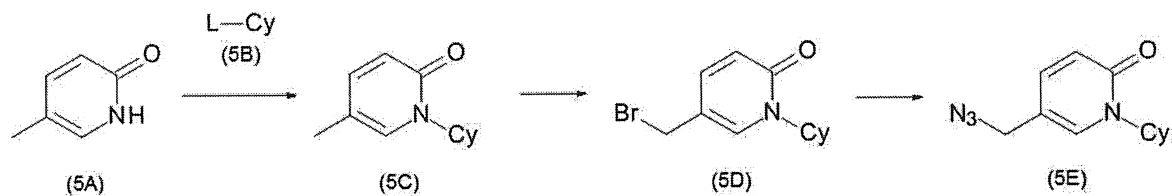
X₁' là -Cy, tức là,



là

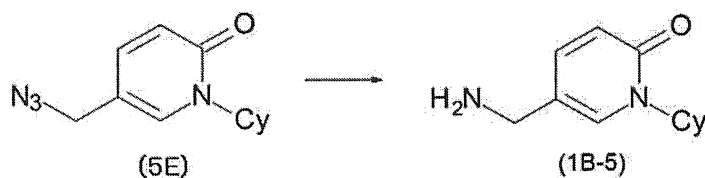


được thể hiện dưới đây.



Dẫn xuất bromua (5D) có thể được tổng hợp bằng cách gia nhiệt dẫn xuất pyridon được thể (5C) thu được bằng cách cho dẫn xuất pyridon (5A) và dẫn xuất halogen (5B) (trong đó L là nguyên tử iot, nguyên tử brom hoặc nguyên tử clo) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ như kali phosphat và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như đồng (I) iodua và tương tự và phối tử như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, N,N'-dimetyletylenđiamin và tương tự, trong dung môi

mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như cacbon tetraclorea và tương tự phản ứng với chất brom hóa như N-bromsucinimit với sự có mặt của chất khơi mào gốc như 2,2'-azobisisobutyronitril. Dẫn xuất azit (5E) có thể được tổng hợp bằng cách cho dẫn xuất bromua (5D) phản ứng với chất azit như natri azit và tương tự trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran và tương tự.



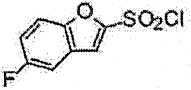
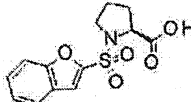
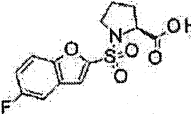
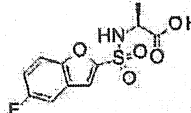
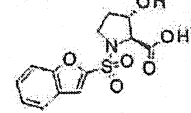
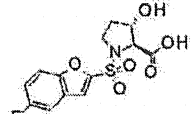
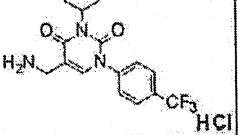
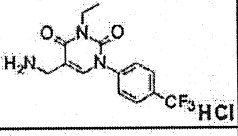
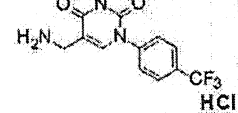
Hợp chất đích (1B-5) có thể được sản xuất bằng cách khử dẫn xuất azit (5E) trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng như nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran hoặc axit axetic và tương tự với sự có mặt của chất xúc tác như paladi/cacbon, paladi hydroxit, platin/cacbon hoặc chất xúc tác Lindlar và tương tự trong môi trường hydro ở áp suất hoặc sự điều áp thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

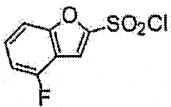
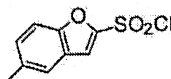
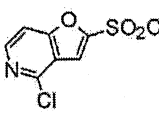
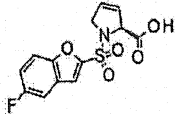
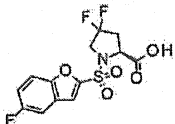
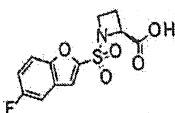
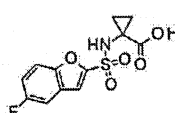
Sáng chế được giải thích chi tiết sau đây bằng cách viện dẫn đến các ví dụ tham khảo, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm, mà không được xem là giới hạn sáng chế. Trừ phi có quy định khác, các thiết bị, các chất phản ứng và tương tự được sử dụng trong các ví dụ có thể dễ dàng được điều chế theo phương pháp thường được thực hành trong lĩnh vực liên quan hoặc có bán sẵn. Ngoài ra, % trong hợp chất nêu ở đề mục là hiệu suất.

Các công thức cấu tạo và các trị số đặc tính của các hợp chất ví dụ tham khảo được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2-1

Vị dụ tham khảo số	Công thức cấu tạo	MS(ESI) m/z ($M+H$) ⁺	NMR
A-1		235	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,67-7,63 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H).
B-1		296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H).
B-2		314	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 1H).
B-3		288	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,75 (br-s, 1H), 8,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,3, 9,3, 2,8 Hz, 1H), 3,96 (dq, J = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
B-4		312	.
B-5		330	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,28 (dt, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H).
C-1		328	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
C-2		314	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (s, 3H), 8,19 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
C-3		300	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

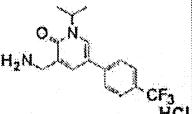
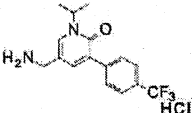
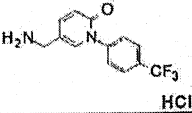
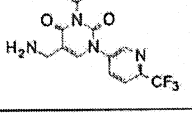
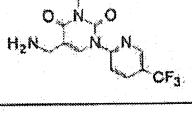
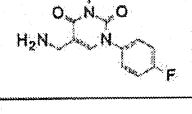
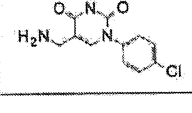
Bảng 2-2

Ví dụ tham khảo số	Công thức cấu tạo	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
A-2		235	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H).
A-3		231	-
A-4		252	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H).
B-6		312	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 9,3, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,98-5,96 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 2H).
B-7		350	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (dt, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H).
B-8		300	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,71 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 9,3, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H).
B-9		300	-

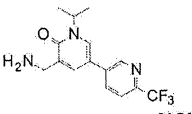
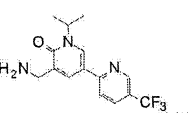
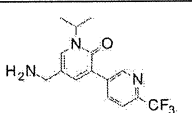
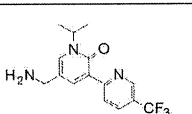
Bảng 2-3

Ví dụ tham khảo số	Công thức cấu tạo	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
B-10		314	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59-7,50 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,85-1,81 (m, 1H).
B-11		297	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,92 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 1H).
B-12		310	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,58-3,31 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-1,82 (m, 3H), 1,72-1,71 (m, 1H).
B-13		283	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,56 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 2H).
B-14		312	-
B-15		296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,64 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H).
B-16		274	-

Bảng 2-4

Ví dụ tham khảo số	Công thức cấu tạo	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
C-4		311	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 4H), 5,29 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
C-5		311	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (brs, 3H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,17 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
C-6		269	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,90-7,96 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H).
C-7		329	-
C-8		329	-
C-9		278	-
C-10		294	-

Bảng 2-5

Ví dụ tham khảo số	Công thức cấu tạo	MS(ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	NMR
C-11		312	-
C-12		312	-
C-13		312	-
C-14		312	-

Ví dụ tham khảo A-1: Tổng hợp 5-flobenzofuran-2-ylsulfonfylclorua (A-1)

(bước 1) Tổng hợp 2-(2,2-dibromvinyl)-4-flophenol

Dung dịch diclometan (80mL) chứa cacbon tetrabromua (1,70kg, 5,14mol) được làm lạnh đến 0°C được bổ sung thêm triphenylphosphin (2,07kg, 7,91mol) và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm triethylamin (1,30kg, 12,8mol), và 5-flo-2-hydroxybenzaldehyt (300g, 2,14mol) được thêm vào từ từ trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 5°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 2 giờ và được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (300g, 1,01mol, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 5,41 (s, 1H).

(bước 2) Tổng hợp 2-brom-5-flobenzofuran

Hợp chất (300g, 1,01mol) thu được ở bước 1, đồng (I) iodia (15,5g, 81mmol) và kali phosphat (430g, 2,03mol) được bổ sung thêm tetrahydrofuran (2L) và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Chất không tan được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120g, 0,56mol, 55%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,37 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,71 (s, 1H).

(bước 3) Tổng hợp 5-flobenzofuran-2-ylsulfonylclorua (A-1)

Hợp chất (80g, 0,37mol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm dietylete (2L), và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. 1,3mol/L tert-Butyllithi (dung dịch n-pentan, 375mL, 0,49mol) được thêm từ từ từng giọt vào trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 5°C hoặc thấp hơn. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, lưu huỳnh dioxit được thổi vào trong hỗn hợp phản ứng trong 25 phút trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng ở 5°C hoặc thấp hơn. N-closucxinimit (65g, 0,49mol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28g, 0,12mol, 32%).

MS (ESI) m/z 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,63 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H).

Ví dụ tham khảo A-2: Tổng hợp 4-flobenzofuran-2-ylsulfonylclorua (A-2)

Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách sử dụng 6-flo-2-hydroxybenzaldehyt

thay vì 5-flo-2-hydroxybenzaldehyt và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo A-1.

MS (ESI) m/z 235 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo A-3: Tổng hợp 5-metylbenzofuran-2-ylsulfonylclorua (A-3)

Dung dịch tetrahydrofuran (75mL) chứa 5-metylbenzofuran (5,2g, 39mmol) được làm lạnh đến -40°C, 2,5mol/L n-butyllithi (dung dịch hexan, 19mL, 48mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. Lưu huỳnh dioxide được thổi vào trong hỗn hợp phản ứng trong 20 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở -40°C đến -30°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm hexan, và chất không tan được gom bằng cách lọc, và được làm khô. Chất rắn thu được được bổ sung thêm diclometan (300mL) và N-closucxinimit (31g, 0,23mol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và chất không tan được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,0g, 13mmol, 33%).

MS (ESI) m/z 231 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo A-4: Tổng hợp 4-clofuro[3,2-c]pyridin-2-sulfonylclorua (A-4)

Dung dịch tetrahydrofuran (80mL) chứa 4-clofuro[3,2-c]pyridin (3,0g, 20mmol) được làm lạnh đến -40°C, 2,5mol/L n-butyllithi (dung dịch hexan, 9,4mL, 24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Lưu huỳnh dioxide được thổi vào trong hỗn hợp phản ứng trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở -40°C đến -30°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm hexan (100mL), và chất không tan được gom bằng cách lọc, và được làm khô. Chất rắn thu được được bổ sung thêm diclometan (75mL) và N-closucxinimit (3,1g, 23mmol) được bổ sung vào ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa 5 lần bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, chất làm khô được lọc, và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g, 14mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 252 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo B-1: Tổng hợp axit (2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-

cacboxylic (B-1)

L-prolin (53mg, 0,46mmol) được hòa tan trong dung dịch nước natri hydroxit 2mol/L (2mL) và tetrahydrofuran (2mL), benzofuran-2-sulfonylclorua (120mg, 0,56mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một vài giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan, và lớp nước được trung hòa bằng 2mol/L axit clohydric, và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng các tinh thể màu trắng vàng nhạt (110mg, 0,37mmol, 81%).

MS (ESI) m/z 296 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo B-2: Tổng hợp axit (2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylpyrolidin-2-cacboxylic (B-2)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 69%) bằng cách sử dụng A-1 thay vì benzofuran-2-sulfonylclorua và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo B-1.

MS (ESI) m/z 314 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo B-3: Tổng hợp axit (2S)-2-[(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylamino]propanoic (B-3)

Este hydroclorua của alanin tert-butyl (0,18g, 1,0mmol) được bổ sung thêm axetonitril (5mL), A-1 (0,28g, 1,2mmol) và trietylamin (0,30mL, 2,2mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm axit trifloaxetic (2mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,24g, 0,84mmol, 84%).

MS (ESI) m/z 288 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (br-s, 1H), 8,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,3, 9,3, 2,8

Hz, 1H), 3,96 (dq, $J = 8,9, 7,2$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham khảo B-4: Tổng hợp axit (2S,3S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (B-4)

Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách sử dụng (3S)-3-hydroxy-L-prolin thay vì L-prolin và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo B-1.

MS (ESI) m/z 312 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo B-5: Tổng hợp axit (2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-ylsulfonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (B-5)

(bước 1) Tổng hợp este hydroclorua của (3S)-3-hydroxy-L-prolin metyl

(3S)-3-hydroxy-L-prolin (1,5g, 12mmol) được bổ sung thêm metanol (20mL) và thionyl clorua (1,4g, 0,12mol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất không tan tạo thành được gom bằng cách lọc, và rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g, 10mmol, 91%).

MS (ESI) m/z 146 ($M+H$)⁺

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,01-5,99 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,01-1,84 (m, 2H).

(bước 2) Tổng hợp metyl este của axit (2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-ylsulfonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic

Hợp chất (1,2g, 6,7mmol) thu được ở bước 1 được bổ sung thêm diclometan (20mL), triethylamin (2,8mL, 20mmol) và 4-dimethylaminopyridin (82mg, 0,67mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, A-1 (1,6g, 6,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4g, 4,1mmol, 61%).

MS (ESI) m/z 344 ($M+H$)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,81-7,67 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,44 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H).

(bước 3) Tổng hợp axit (2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-ylsulfonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic (B-5)

Dung dịch metanol (20mL) chứa hợp chất (1,2g, 3,5mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm dung dịch nước lithi hydroxit 2mol/L (10mL), và hỗn hợp này được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metanol được làm bay hơi từ hỗn hợp phản ứng này, axit clohydric đậm đặc được bổ sung vào và kết tủa tạo thành được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,78g, 2,4mmol, 68%).

MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,28 (dt, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H).

Các hợp chất B-6, B-10, B-14 - B-16 trong Bảng 2 được tổng hợp bằng cách sử dụng các chất phản ứng có bán sẵn tương ứng và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo B-1.

Ví dụ tham khảo B-7: Tổng hợp axit (2S)-1-(5-flobenzofuran-2-ylsulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-cacboxylic (B-7)

Dung dịch pyridin (20mL) chứa methyl este của 4,4-diflo-L-prolin (0,81g, 4,9mmol) được bổ sung thêm A-1 (1,2g, 4,9mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch nước axit clohydric 6mol/L để điều chỉnh đến độ pH4, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và chất làm khô được lọc. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để tạo ra methyl este của hợp chất nêu ở đề mục. Methyl este thu được được bổ sung thêm metanol (20mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 2mol/L (20mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Metanol được làm bay hơi từ hỗn hợp phản ứng này, axit clohydric đậm đặc được bổ sung vào và chất kết tủa tạo thành được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,72g, 2,1mmol, 42%).

MS (ESI) m/z 350 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (dt, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo B-8: Tổng hợp axit (2S)-1-(5-flobenzofuran-2-ylsulfonyl)azetidin-2-cacboxylic (B-8)

Axit (S)-azetidin-2-cacboxylic (1,9g, 19mmol) được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydroxit bão hòa (15mL) và dung dịch tetrahydrofuran (15mL) chứa A-1 (4,5g, 19mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Tetrahydrofuran được làm bay hơi, được điều chỉnh đến độ pH3 - 4 bằng dung dịch nước axit clohydric 1 mol/L, và kết tủa được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,0g, 13mmol, 71%).

MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 9,3, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H).

Ví dụ tham khảo B-9: Tổng hợp axit 1-[(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylamino]xyclopropanecarboxylic (B-9)

Dung dịch tetrahydrofuran (3mL) chứa axit 1-aminoxyclopropanecarboxylic (0,37g, 3,6mmol) được bổ sung thêm A-1 (1,0g, 4,3mmol) và dung dịch nước natri hydroxit 2mol/L (3,0mL, 6,0mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm diclometan và hỗn hợp này được chiết bằng nước. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 2mol/L, và sau đó được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, 1,0mmol, 28%).

MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺

Ví dụ tham khảo B-11: Tổng hợp axit (2S)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonylpyrolidin-2-carboxylic (B-11)

(bước 1) Tổng hợp axit (2S)-1-(4-clofuro[3,2-c]pyridin-2-yl)sulfonylpyrolidin-2-carboxylic

Nước (12mL) được bổ sung vào L-prolin (1,0g, 8,8mmol) và natri hydroxit (0,64g, 16mmol) để hòa tan chúng, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 25 phút. Dung dịch tetrahydrofuran (18mL) chứa A-4 (2,0g, 8,0mmol) được bổ sung vào từ từ, và hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch nước axit clohydric 6mol/L để điều chỉnh đến độ pH4, và chất không tan được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 3,3mmol, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z 331 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,0, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,31 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,75 (m, 3H).

(bước 2) Tổng hợp axit (2S)-1-furo[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonylpyrolidin-2-cacboxylic (B-11)

Hợp chất (0,80g, 2,4mmol) thu được ở bước 1 được hòa tan bằng cách thêm axit axetic (25mL) và tetrahydrofuran (25mL), và 10% paladi/cacbon (150mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở 70°C trong 4 giờ, chất xúc tác được lọc, etyl axetat được bổ sung vào dịch lọc và hỗn hợp này được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, chất làm khô được lọc, và dung môi được làm bay hơi và metanol (8mL) được bổ sung vào phần cặn thu được. Chất không tan được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, 1,0mmol, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z 297 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo B-12: Tổng hợp axit (2S)-1-(5-metylbenzofuran-2-ylsulfonyl)pyrolidin-2-cacboxylic (B-12)

L-prolin (0,42g, 3,6mmol) được hòa tan trong dung dịch nước natri hydroxit bão hòa (10mL), và dung dịch tetrahydrofuran (5mL) chứa A-3 (0,91g, 4,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được phân bố bằng cách thêm diclometan. Lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ diclometan còn lại. Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách thêm từ từ dung dịch nước axit clohydric 10 mol/L. Kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,78g, 2,5mmol, 70%).

MS (ESI) m/z 310 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,56 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,58-3,31 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18-1,82 (m, 3H), 1,72-1,71 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo B-13: Tổng hợp axit 1-(furo[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonylamino)xyclopropancacboxylic (B-13)

(bước 1) Tổng hợp metyl 1-[(4-clofuro[3,2-c]pyridin-2-yl)sulfonylamino]xyclopropan cacboxylat

Hợp chất A-4 (3,4g, 14mmol) và metyl 1-aminoxyclopropancacboxylat (2,0g, 13mmol) được bổ sung thêm diclometan (150mL) và pyridin (24mL), và hỗn hợp này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm nước, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và phần cặn được làm khô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,50g, 1,5mmol, 11%).

(bước 2) Tổng hợp metyl 1-(furo[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonylamino)xyclopropan cacboxylat

Hợp chất (0,50g, 1,5mmol) thu được ở bước 1 và 10% paladi/cacbon (0,40g) được bổ sung thêm triethylamin (0,50mL) và metanol (25mL), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở 35°C qua đêm. Chất xúc tác được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng TLC điều chế (diclometan/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16g, 0,52mmol, 35%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H).

(bước 3) Tổng hợp axit 1-(furo[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonylamino)xyclopropan cacboxylic (B-13)

Dung dịch tetrahydrofuran (3mL) chứa hợp chất (0,16g, 0,52mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm dung dịch nước lithi hydroxit 2mol/L (3mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tetrahydrofuran được làm bay hơi dưới áp suất giảm ở 35°C, axit clohydric đậm đặc được bổ sung vào dung dịch nước thu được ở 0°C để điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH4. Chất không tan được gom bằng cách lọc, và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, 0,41mmol, 80%).

MS (ESI) m/z 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,56 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 2H).

Ví dụ tham khảo C-1: Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion hydroclorua (C-1)

(bước 1) Tổng hợp 5-metyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion

Thymin (7,6g, 60mmol), 1-iodo-4-(triflometyl)benzen (16g, 60mmol) và đồng (I) iodua (3,4g, 18mmol) được bổ sung thêm N,N-dimetylformamit (220mL) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (18g, 0,12mol), và hỗn hợp này được khử khí hai lần bằng khí nitơ. Sau khi khuấy ở 140°C trong 8 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong nước và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và

được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9g, 7,0mmol, 12%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 1,82 (s, 3H).

(bước 2) Tổng hợp 3-isopropyl-5-metyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất (0,97g, 3,6mmol) thu được ở bước 1 và kali cacbonat (0,99g, 7,2mmol) được bổ sung thêm N,N-dimetylformamit (25mL) và 2-iodopropan (0,73g, 4,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước, được chiết bằng ethyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 3,4mmol, 94%).

(bước 3) Tổng hợp 5-(brommetyl)-3-isopropyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion

Hợp chất (0,89g, 2,8mmol) thu được ở bước 2, N-bromsucinimit (0,56g, 3,1mmol) và 2,2'-azobisisobutyronitril (89mg, 0,54mmol) được bổ sung thêm cacbon tetraclorea (55mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, 0,64mmol, 22%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,76 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 3H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

(bước 4) Tổng hợp tert-butyl N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]carbammat

Hợp chất (0,25g, 0,64mmol) thu được ở bước 3 và natri azit (44mg, 0,67mmol) được bổ sung thêm N,N-dimetylformamit (10mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL). di-tert-Butyl dicacbonat (0,21g, 0,96mol) và paladi/cacbon (0,15g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất xúc tác được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel (ete dầu mỏ/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,23g, 0,54mmol, 84%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76-7,73 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

(bước 5) Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion hydroclorua (C-1)

Hợp chất (0,58g, 1,4mmol) thu được ở bước 4 được hòa tan trong diclometan (5mL), axit clohydric 4 mol/L (dung dịch diclometan, 5mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm dietylete (20mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Chất không tan được gom bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,48g, 1,3mmol, 97%).

MS (ESI) m/z 328 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 5,17-5,08 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Ví dụ tham khảo C-2: Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-etyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion hydroclorua (C-2)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 3%) bằng cách sử dụng iodoetan thay vì 2-iodopropan và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-1.

MS (ESI) m/z 314 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s, 3H), 8,19 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ví dụ tham khảo C-3: Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-metyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion hydroclorua (C-3)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 1%) bằng cách sử dụng iodometan thay vì 2-iodopropan và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-1.

MS (ESI) m/z 300 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

Ví dụ tham khảo C-4: Tổng hợp 3-(aminometyl)-1-isopropyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-4)

(bước 1) Tổng hợp 2-metoxi-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-3-cacbonitril

5-brom-2-metoxypyridin-3-cacbonitril (426mg, 2,00mmol), axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic (760mg, 4,00mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (146mg, 0,200mmol) được bổ sung thêm 1,4-dioxan (9,5mL) và dung dịch nước natri cacbonat 1 mol/L (9,5mL), và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 100°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, và hỗn hợp này được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (505mg, 1,82mmol, 91%).

MS (ESI) m/z 279 (M+H)⁺

(bước 2) Tổng hợp tert-butyl N-[[2-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyridin-3-yl]metyl]carbammat

Dung dịch chứa hợp chất (300mg, 1,08 mmol) thu được ở bước 1 trong axit axetic (9mL) được bổ sung thêm 10% paladi/cacbon (30mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất xúc tác được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro bromua/axit axetic 20% (9mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm axetonitril (9mL), trietylamin (0,255mL, 1,83mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (236mg, 1,08mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat/metanol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (102mg, 0,277mmol, 26%).

MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺

(bước 3) Tổng hợp tert-butyl N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]carbammat

Dung dịch N,N-dimetylformamit (1,5mL) chứa hợp chất (102mg, 0,277mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm xesi cacbonat (90,1mg, 0,277mmol) và 2-iodopropan (33,0μL, 0,332mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, và hỗn hợp này được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (46,3mg, 0,113mmol, 41%).

MS (ESI) m/z 411 ($M+H$)⁺

(bước 4) Tổng hợp 3-(aminometyl)-1-isopropyl-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-4)

Hợp chất (46,3mg, 0,113mmol) thu được ở bước 3 được bổ sung thêm axit clohydric 4 mol/L (dung dịch 1,4-dioxan, 3 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (39,6mg, 0,113mmol, 100%) ở dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z 311 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 4H), 5,29 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ví dụ tham khảo C-5: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-isopropyl-3-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-5)

(bước 1) Tổng hợp 6-metoxi-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-3-cacbonitril

5-brom-6-metoxi-pyridin-3-cacbonitril (200mg, 0,939mmol), axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic (357mg, 1,88mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (34,4mg, 0,0470mmol) được bổ sung thêm 1,4-dioxan (2,5mL) và dung dịch nước natri cacbonat 1 mol/L (2,5mL), và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, và hỗn hợp này được rửa bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (244mg, 0,877mmol, 94%).

MS (ESI) m/z 279 ($M+H$)⁺

(bước 2) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-isopropyl-3-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-5)

Dung dịch axit axetic (12mL) chứa hợp chất (244mg, 0,877mmol) thu được ở bước 1 được bổ sung thêm 10% paladi/cacbon (50mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Chất xúc tác được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm dung dịch hydro bromua/axit axetic 20% (5mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm axetonitril (5mL), trietylamin (0,367mL, 2,63mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (192mg, 0,877mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,5mL). Xesi cacbonat (572mg, 1,76mmol) và 2-iodopropan (175 μ L, 1,76mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, và hỗn hợp này được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat). Hợp chất thu được được bổ sung thêm axit clohydric 4 mol/L (dung dịch 1,4-dioxan, 4 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (91,9mg, 0,265mmol, 30%).

MS (ESI) m/z 311 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (brs, 3H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,17 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ tham khảo C-6: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-6)

(bước 1) Tổng hợp 5-metyl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on

5-metyl-1H-pyridin-2-on (2,0g, 18mmol), 1-iodo-4-(triflometyl)benzen (5,9g, 22mmol), đồng (I) iodua (6,7g, 3,6mmol), kali phosphat (7,7g, 37mmol) và N,N'-dimetyletylendiamin (0,70g, 7,3mmol) được bổ sung thêm 1,4-dioxan (15mL), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 109°C qua đêm. Chất không tan được lọc qua celite, dịch lọc được rót vào trong nước và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,2g, 17mmol, 91%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

(bước 2) Tổng hợp 5-(brommetyl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on

Hợp chất (1,0g, 3,9mmol) thu được ở bước 1, N-bromsucinimit (0,80g, 4,7mmol) và 2,2'-azobis(isobutyronitril) (0,10g, 0,61mmol) được bổ sung thêm cacbon tetracolorua (15mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước, được chiết ba lần bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dịch

lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 3,3mmol, 84%).

(bước 3) Tổng hợp tert-butyl N-[[6-oxo-1-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl] carbamat

Dung dịch N,N-dimetylformamit (15mL) chứa hợp chất (0,80g, 2,4mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm natri azit (0,20g, 2,7mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm nước, và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran (15mL), paladi/cacbon (20mg) và di-tert-butyl dicacbonat (1,0g, 4,8mmol) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất xúc tác được lọc qua celite, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu mỏ/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, 0,68mmol, 28%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,11 (d, $J = 6$ Hz, 2H) 1,50 (s, 9H).

(bước 4) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-6)

Hợp chất (0,25g, 0,68mmol) thu được ở bước 3 được hòa tan trong diclometan (2mL), 2mol/L hydro clorua (dung dịch etyl axetat, 5mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm diclometan (2mL), và chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng (0,15g, 0,50mmol, 74%).

MS (ESI) m/z 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,86 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H).

Ví dụ tham khảo C-7: Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-2,4-dion (C-7)

(bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-isopropyl-5-metyl-2,4-dioxo-pyrimidin-1-cacboxylat

5-Metyl-1H-pyrimidin-2,4-dion (25,0g, 198mmol) được hòa tan trong axetonitril

(25,0mL), N,N-dimetyl-4-aminopyridin (483mg, 3,96mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (45,4g, 208mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung thêm và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được bổ sung thêm kali cacbonat (46,5g, 337mmol), 2-iodopropan (20,1mL, 202mmol) và N,N-dimetylformamit (172mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được bổ sung thêm nước và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,5g, 87,6mmol, 52%).

MS (ESI) m/z 269 ($M+H$)⁺

(bước 2) Tổng hợp 2-[(3-isopropyl-2,4-dioxo-1H-pyrimidin-5-yl)metyl]isoindolin-1,3-dion

Hợp chất (23,5g, 87,6mmol) thu được ở bước 1 được hòa tan trong cacbon tetracolorua (93,0mL), N-bromsucinimit (17,1g, 96,5mmol) và azobisisobutyronitril (145mg, 0,877mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite bằng cách sử dụng diclometan, và dung môi được làm bay hơi để thu được tert-butyl 5-(brommetyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-1-cacboxylat ở dạng sản phẩm thô. Huyền phù chứa kali cacbonat (26,0g, 189mmol) và phtalimit (15,2g, 102mmol) trong N,N-dimetylformamit (120mL) được khuấy ở 28°C trong 30 phút. Dung dịch N,N-dimetylformamit (52mL) chứa sản phẩm thô của tert-butyl 5-(brommetyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-1-cacboxylat được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 28°C qua đêm. Sau khi lọc qua celite sử dụng etyl axetat, dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung thêm và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,20g, 7,03mmol) và tert-butyl 5-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-1-cacboxylat (3,41g, 8,27mol). Tert-butyl 5-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-1-cacboxylat (3,41g, 8,27mol) thu được được hòa tan trong diclometan (20,0mL), axit trifloaxetic (5,0mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm bay hơi dung môi, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung

vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục (2,59g, 8,27mmol) (tổng hiệu suất 18%).

MS (ESI) m/z 314 ($M+H$)⁺

(bước 3) Tổng hợp 2-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion

Hợp chất (939mg, 3,00mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic (860mg, 4,50mmol), đồng axetat (815mg, 4,50mmol), pyridin (483 μ L, 6,00mmol), các rây phân tử 4 $\text{\AA}$ (500mg) và N,N-dimetylformamit (30,0mL), và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite bằng cách sử dụng etyl axetat, nước và axit etylendiamintetraaxetic (1,0g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và hexan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (370mg, 0,808mmol, 27%).

MS (ESI) m/z 459 ($M+H$)⁺

(bước 4) Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-2,4-dion (C-7)

Hợp chất (370mg, 0,808mmol) thu được ở bước 3 được bổ sung thêm hydrazin monohydrat (236 μ L, 4,85mmol) và etanol (16,0mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào, dung môi hữu cơ được làm bay hơi, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic). Chất rắn thu được được hòa tan trong etyl axetat, được rửa liên tục bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (229mg, 0,698mmol, 86%).

MS (ESI) m/z 329 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-8: Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-2,4-dion (C-8)

(bước 1) Tổng hợp 2-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion

Hợp chất (626mg, 2,00mmol) thu được trong Ví dụ tham khảo C-7, bước 2 được

bổ sung thêm 2-iodo-5-(triflometyl)pyridin (601mg, 2,20mmol), đồng iodua (114mg, 0,6mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (596 μ L, 4,00mmol), và N,N-dimetylformamit (7,4mL) và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 170°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (400mg, 0,873mmol, 44%).

MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺

(bước 2) Tổng hợp 5-(aminometyl)-3-isopropyl-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-2,4-dion (C-8)

Hợp chất (400mg, 0,873mmol) thu được ở bước 1 được bổ sung thêm hydrazin monohydrat (127 μ L, 2,62mmol) và etanol (16,0mL) và hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 30 phút. Hydrazin monohydrat (127 μ L, 2,62mmol) được bổ sung thêm và hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào và dung môi hữu cơ được làm bay hơi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (286mg, 0,873mmol, 99%).

MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺

Ví dụ tham khảo C-9: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-(4-flophenyl)-3-isopropyl-pyrimidin-2,4-dion (C-9)

(bước 1) Tổng hợp 2-[[1-(4-flophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 80%) bằng cách sử dụng axit 4-flophenylboronic thay vì axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-7, bước 3.

MS (ESI) m/z 408 (M+H)⁺

(bước 2) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-(4-flophenyl)-3-isopropyl-pyrimidin-2,4-dion (C-9)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 99%) bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 1 thay vì hợp chất thu được trong Ví dụ tham khảo C-8, bước 1 và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-8, bước 2.

MS (ESI) m/z 278 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-10: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-(4-clophenyl)-3-isopropyl-pyrimidin-2,4-dion (C-10)

(bước 1) Tổng hợp 2-[[1-(4-clophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 80%) bằng cách sử dụng axit 4-clophenylboronic thay vì axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-7, bước 3.

MS (ESI) m/z 424 ($M+H$)⁺

(bước 2) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-(4-clophenyl)-3-isopropyl-pyrimidin-2,4-dion (C-10)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 99%) bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 1 thay vì hợp chất thu được trong Ví dụ tham khảo C-8, bước 1 và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-8, bước 2.

MS (ESI) m/z 294 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-11: Tổng hợp 3-(aminometyl)-1-isopropyl-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-11)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 8%) bằng cách sử dụng axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic thay vì axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-4.

MS (ESI) m/z 312 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-12: Tổng hợp 3-(aminometyl)-1-isopropyl-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-12)

(bước 1) Tổng hợp 2-metoxi-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-3-cacbonitril

5-brom-2-metoxypyridin-3-cacbonitril (300mg, 1,41mmol), bis(pinacolato)dibor (393mg, 1,55mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (51,5mg, 0,0704 mmol) và kali axetat (415mg, 4,23mmol) được bổ sung thêm 1,4-dioxan (2,4mL), và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm 2-brom-5-(triflometyl)pyridin (318mg, 1,41mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (51,5mg, 0,0704 mmol) và dung dịch nước cacbonat 1 mol/L (2,4mL), và hỗn hợp này được khuấy trong khi gia nhiệt bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Hỗn hợp

phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, hỗn hợp này được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (370mg, 1,32mmol, 94%).

MS (ESI) m/z 280 ($M+H$)⁺

(bước 2) Tổng hợp [2-metoxi-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-3-pyridyl]metanamin ditrifloaxetat

Dung dịch axit axetic (30mL) chứa hợp chất (426mg, 1,53mmol) thu được ở bước 1 được bổ sung thêm 10% paladi/cacbon (85mg), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro ở áp suất thường ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Chất xúc tác được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (276mg, 0,539mmol, 35%).

MS (ESI) m/z 284 ($M+H$)⁺

(bước 3) Tổng hợp 3-(aminometyl)-1-isopropyl-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-12)

Hợp chất (276mg, 0,539mmol) thu được ở bước 2 được bổ sung thêm dung dịch hydro bromua/axit axetic 20% (5mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm axetonitril (5mL), trietylamin (0,226mL, 1,62mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (118mg, 0,539mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5mL), xesi cacbonat (352mg, 1,08mmol) và 2-iodopropan (0,107mL, 1,08mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm etyl axetat, hỗn hợp này được rửa bằng nước, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat). Hợp chất thu được được bổ sung thêm axit clohydric 4 mol/L (dung dịch 1,4-dioxan, 2mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,4mg, 0,0788mmol, 15%).

MS (ESI) m/z 312 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-13: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-isopropyl-3-[6-(triflometyl)-3-

pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-13)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 7%) bằng cách sử dụng axit [6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic thay vì axit [4-(triflometyl)phenyl]boronic và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-5.

MS (ESI) m/z 312 ($M+H$)⁺

Ví dụ tham khảo C-14: Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-isopropyl-3-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-14)

(bước 1) Tổng hợp 6-metoxi-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-3-cacbonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 74%) bằng cách sử dụng 5-brom-6-metoxi-pyridin-3-cacbonitril thay vì 5-brom-2-metoxypyridin-3-cacbonitril và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-12, bước 1.

MS (ESI) m/z 280 ($M+H$)⁺

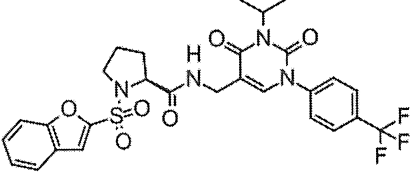
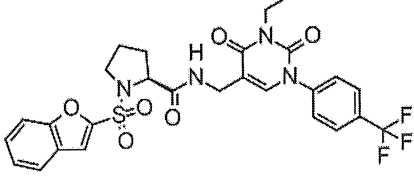
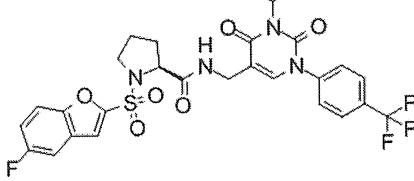
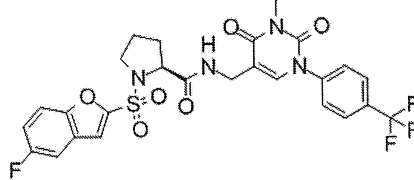
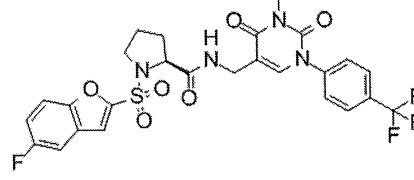
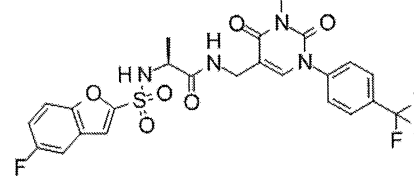
(bước 2) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-isopropyl-3-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyridin-2-on hydroclorua (C-14)

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 8%) bằng cách sử dụng hợp chất thu được ở bước 1 thay vì 6-metoxi-5-[4-(triflometyl)phenyl]pyridin-3-cacbonitril và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ tham khảo C-5, bước 2.

MS (ESI) m/z 312 ($M+H$)⁺

Các công thức cấu tạo của các hợp chất ví dụ được thể hiện trong Bảng 3, và các trị số đặc tính được thể hiện trong Bảng 4.

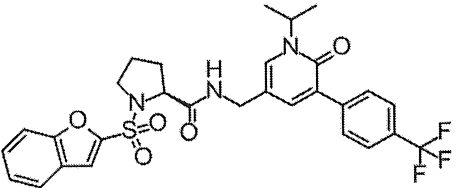
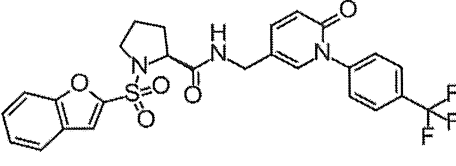
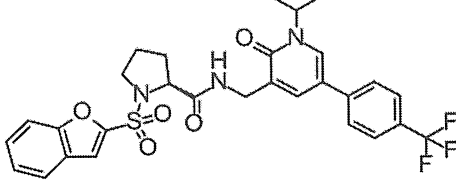
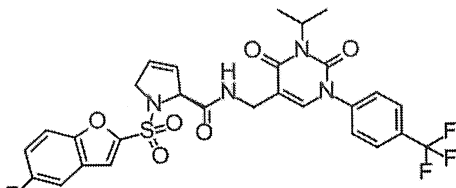
Bảng 3-1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
1		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
2		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[3-ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
3		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
4		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-ethyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
5		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-metyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
6		(2S)-2-[(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylamino]-N-[[3-metyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]propanamit

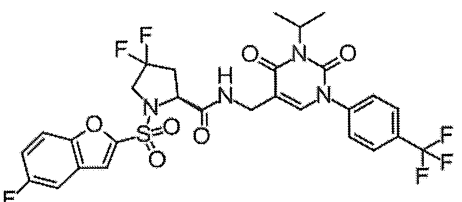
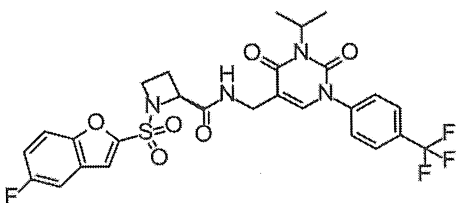
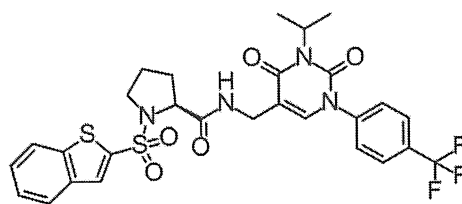
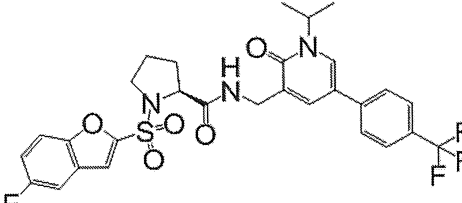
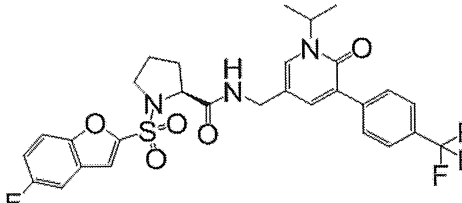
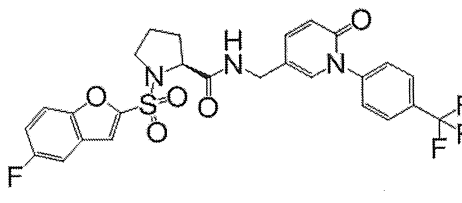
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
7		(2S,3S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-3-hydroxy-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
8		(2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-3-hydroxy-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
9		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[2,4-dioxo-3-tetrahydropyran-4-yl]-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit

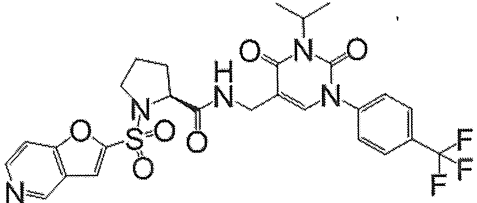
Bảng 3-2

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
10		(2S)-1-(4-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
11		(2S)-1-[(5-clo-2-thienyl)sulfonyl]-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
12		(2S)-1-(4-flophenyl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit

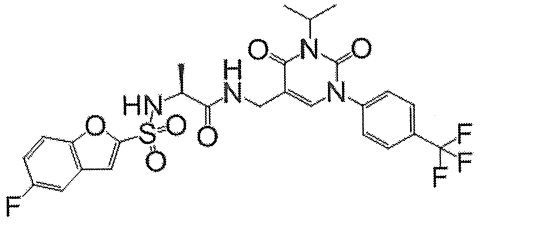
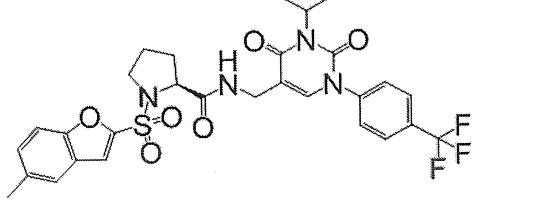
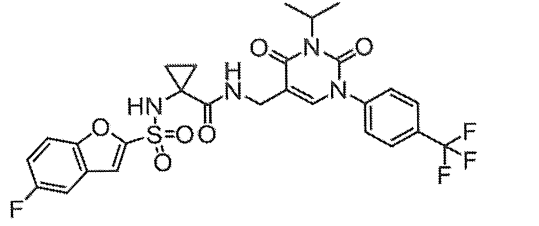
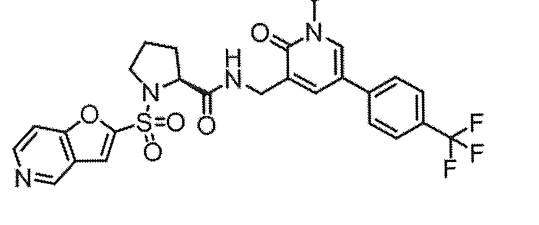
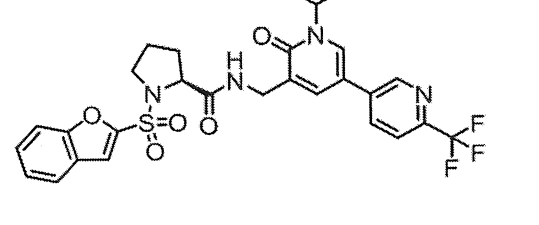
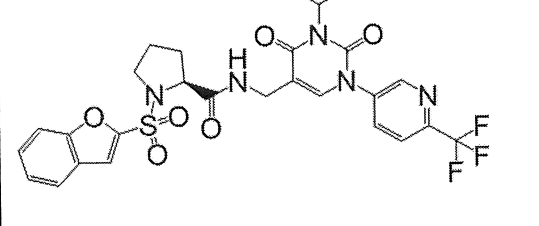
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
13		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
14		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[6-oxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
15		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
16		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]-2,5-dihydropyrol-2-cacboxamit

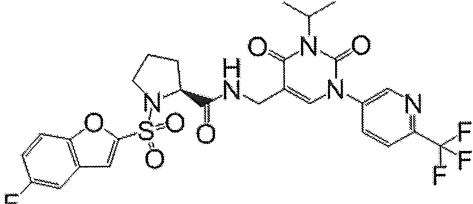
Bảng 3-3

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
17		(2S)-4,4-difluoro-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
18		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]azetidin-2-cacboxamit
19		(2S)-1-(benzothiophen-2-ylsulfonyl)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
20		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
21		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
22		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[6-oxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit

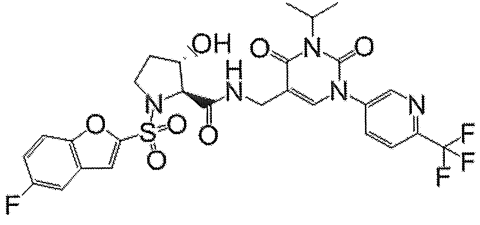
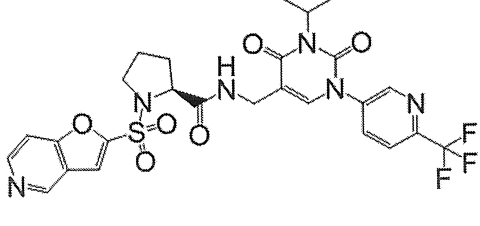
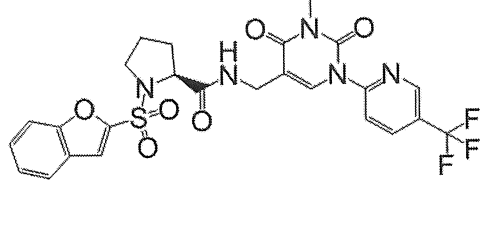
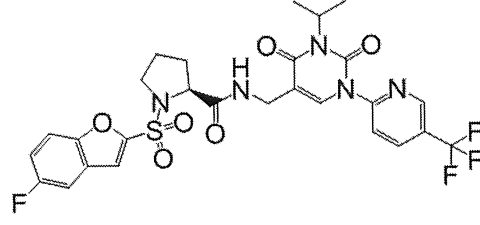
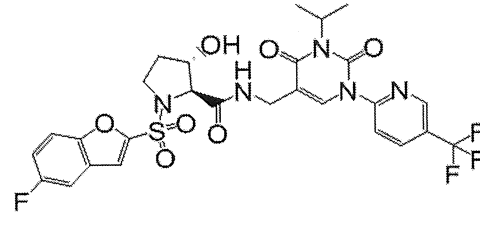
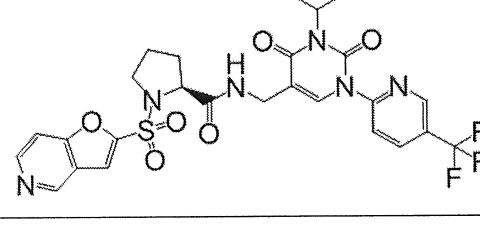
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
23		(2S)-1-fro[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit

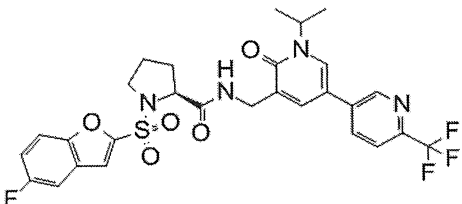
Bảng 3-4

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
24		(2S)-2-[(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylamino]-N-[[1-isopropyl-4-metyl-2,6-dioxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]propanamit
25		(2S)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]-1-(5-metylbenzofuran-2-yl)sulfonyl-pyrolidin-2-cacboxamit
26		1-[(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonylamino]-N-[[1-isopropyl-4-metyl-2,6-dioxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]xyclopropanacboxamit
27		(2S)-1-fro[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonyl-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
28		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
29		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
30		(2S)-1-(5-fluorobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-carboxamid

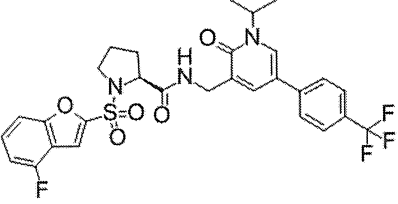
Bảng 3-5

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
31		(2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-3-hydroxy-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
32		(2S)-1-fro[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
33		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
34		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
35		(2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-3-hydroxy-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
36		(2S)-1-fro[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonyl-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

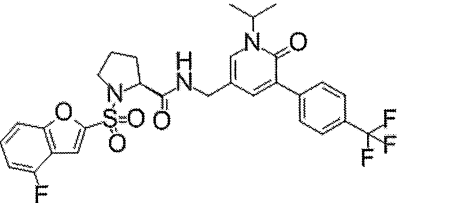
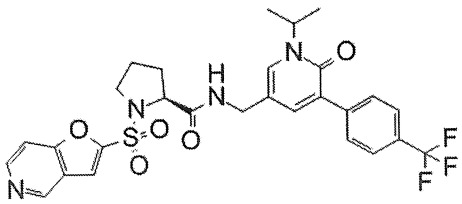
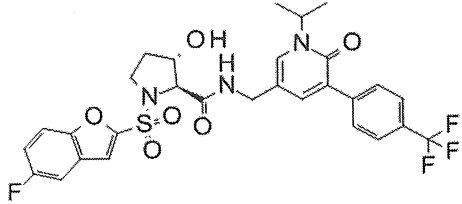
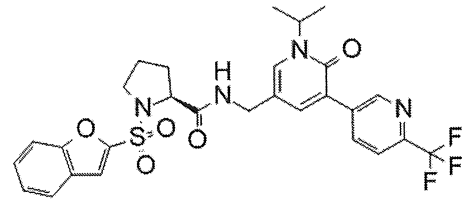
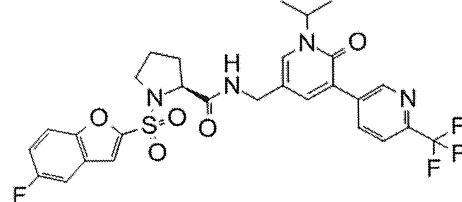
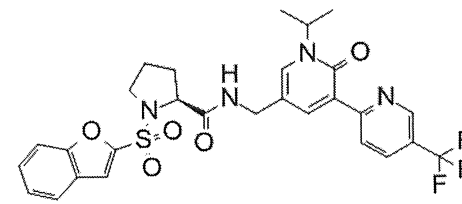
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
37		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

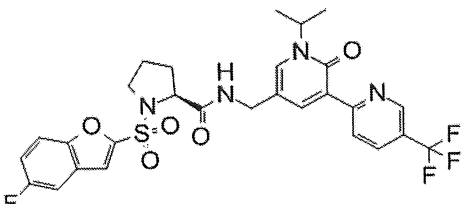
Bảng 3-6

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
38		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-(4-fluorophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]methyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
39		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-(4-flophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
40		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-(4-clophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
41		(2S)-N-[[1-(4-clophenyl)-3-isopropyl-2,4-dioxo-pyrimidin-5-yl]metyl]-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-pyrrolidin-2-cacboxamit
42		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit
43		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
44		(2S)-1-(4-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-2-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

Bảng 3-7

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
45		(2S)-1-(4-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
46		(2S)-1-fro[3,2-c]pyridin-2-ylsulfonyl-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
47		(2S,3S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-3-hydroxy-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[4-(triflometyl)phenyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
48		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
49		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit
50		(2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Tên hợp chất
51		(2S)-1-(5-flobenzofuran-2-yl)sulfonyl-N-[[1-isopropyl-6-oxo-5-[5-(triflometyl)-2-pyridyl]-3-pyridyl]metyl]pyrolidin-2-cacboxamit

Bảng 4-1

Ví dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
1	605	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (dd, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (ddd, <i>J</i> = 7,7, 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 3H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
2	591	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39 (dd, <i>J</i> = 6,0, 5,8 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,92 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 3H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
3	623	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (dd, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 9,3, 9,3, 2,8 Hz, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
4	609	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39 (dd, <i>J</i> = 5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,91 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (ddd, <i>J</i> = 9,4, 6,3, 4,8 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
5	595	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (dd, <i>J</i> = 4,9, 4,9 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 9,3, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 15,6, 4,9 Hz, 1H), 4,01 (dd, <i>J</i> = 15,6, 4,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,66 - 1,57 (m, 1H).
6	569	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 3H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 3,96 (dq, <i>J</i> = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
7	621	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,44 (dd, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (brd, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 5,11 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 4H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,70 (dd, <i>J</i> = 12,9, 6,2 Hz, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
8	639	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45 (dd, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,14 - 3,96 (m, 4H), 3,62 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 8,6, 1,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,71 (dd, <i>J</i> = 12,8, 6,2 Hz, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
9	647	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (dd, <i>J</i> = 5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 4H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,67 - 1,48 (m, 3H).

Bảng 4-2

Vị dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
10	623	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 5H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
11	605	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,11 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 3H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
12	583	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 4H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
13	588	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 5H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 3H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
14	546	—
15	588	—
16	621	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,52 (dd, J = 6,0, 5,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (ddd, J = 9,3, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 15,6, 5,4 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Bảng 4-3

Vị dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
17	659	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (ddd, J = 9,2, 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
18	609	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (dd, J = 6,0, 5,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,74 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (ddd, J = 9,3, 9,0, 2,8 Hz, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,1, 7,5 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
19	621	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (dd, J = 5,8, 5,7 Hz, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 15,4, 5,7 Hz, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
20	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 5,17 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 16,9, 5,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 3H), 1,74 - 1,58 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
21	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 4H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 15,0, 5,8 Hz, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
22	564	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,38 (dt, J = 9,8, 6,8 Hz, 3H), 2,01 - 1,78 (m, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H).
23	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 6,0, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 15,5, 5,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 15,5, 5,6 Hz, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 2,05 - 1,79 (m, 3H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Bảng 4-4

Ví dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
24	597	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,60–7,51 (m, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (td, <i>J</i> = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 5,11 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,02–3,91 (m, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H), 1,14 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
25	619	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,37 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,90–7,84 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,63–7,55 (m, 4H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,2 Hz, 1H), 3,58–3,50 (m, 1H), 3,33 (dt, <i>J</i> = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,93–1,77 (m, 3H), 1,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
26	609	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,01 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,1, 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,40 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H), 1,23–1,15 (m, 2H), 0,91–0,84 (m, 2H).
27	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 6,2, 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,94–7,88 (m, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,71–7,66 (m, 1H), 5,17 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 17,0, 6,8 Hz, 1H), 3,68–3,58 (m, 1H), 3,45–3,38 (m, 1H), 2,11–1,85 (m, 3H), 1,77–1,63 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).
28	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,05 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (dd, <i>J</i> = 6,3, 5,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 1,3, 1,0 Hz, 1H), 7,79–7,71 (m, 3H), 7,56 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,18 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 17,1, 6,3 Hz, 1H), 4,12 (dd, <i>J</i> = 17,1, 5,6 Hz, 1H), 3,66–3,57 (m, 1H), 3,41–3,36 (m, 1H), 2,04–1,84 (m, 3H), 1,71–1,58 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
29	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,84–7,80 (m, 1H), 7,73 (dq, <i>J</i> = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,67–7,63 (m, 2H), 7,55 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,11 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 16,3, 5,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 14,9, 5,1 Hz, 1H), 3,58–3,50 (m, 1H), 3,35 (dt, <i>J</i> = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 1,96–1,80 (m, 3H), 1,67–1,54 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).
30	624	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,68–7,59 (m, 3H), 7,42 (td, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 3,61–3,50 (m, 1H), 3,36 (dt, <i>J</i> = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 2,00–1,79 (m, 3H), 1,68–1,56 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).

Bảng 4-5

Ví dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
31	640	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,39 (td, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,11 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,17 – 3,95 (m, 4H), 3,62 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 1H), 1,95 (dtd, <i>J</i> = 12,4, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,71 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,2 Hz, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
32	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,40 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,12 (hept, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, <i>J</i> = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,7 Hz, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 2,04 – 1,79 (m, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
33	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 – 8,92 (m, 1H), 8,47 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,55 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 5,14 (hept, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 4,04 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,36 (dt, <i>J</i> = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 10,6, 6,9 Hz, 6H).
34	624	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (brs, 1H), 8,47 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (td, <i>J</i> = 9,3, 2,8 Hz, 1H), 5,14 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 7,8, 3,5 Hz, 1H), 4,04 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,52 (m, 1H), 3,36 (dt, <i>J</i> = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 3H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
35	640	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 – 8,91 (m, 1H), 8,54 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,39 (td, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,13 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 3H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,74 (dd, <i>J</i> = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
36	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,20 (brs, 1H), 8,95 – 8,92 (m, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,13 (hept, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,39 (dt, <i>J</i> = 9,7, 6,9 Hz, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).
37	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,04 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 6,0, 5,7 Hz, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (ddd, <i>J</i> = 9,3, 9,2, 2,7 Hz, 1H), 5,18 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 17,0, 6,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, <i>J</i> = 17,0, 5,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 2,08 – 1,84 (m, 3H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).

Bảng 4-6

Ví dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
38	555	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 5,11 (hept, J = 6,3, 5,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 15,6, 5,5 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,34 (dt, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 3H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
39	573	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 5,11 (hept, J = 7,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 16,7, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 15,2, 5,4 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,35 (dt, J = 9,9, 6,7 Hz, 1H), 1,97 – 1,78 (m, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
40	571	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 3H), 7,50 (brs, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 3H), 5,11 (hept, J = 7,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,1, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 15,6, 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 15,5, 5,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,34 (dt, J = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 3H), 1,67 – 1,54 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
41	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,50 (brs, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 5,11 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 15,6, 4,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 15,9, 5,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,35 (dt, J = 9,8, 6,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,78 (m, 3H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
42	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 – 8,88 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 6,1, 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 8,6, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 – 8,02 (m, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,0, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,56 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,0, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,17 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 2H), 3,80 – 3,57 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
43	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 – 8,89 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 6,4, 6,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 9,3, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,17 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,8, 3,5 Hz, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 3H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
44	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (dd, J = 6,1, 5,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 9,6, 7,7, 1,2 Hz, 1H), 5,18 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 17,1, 6,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 17,1, 5,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 2,06 – 1,85 (m, 3H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Bảng 4-7

Ví dụ số	MS(ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR
45	606	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,68 - 7,53 (m, 3H), 7,27 (ddd, J = 9,7, 7,8, 1,0 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 1H), 2,05 - 1,80 (m, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
46	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 6,0, 5,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
47	622	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (dd, J = 6,3, 5,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,80 - 7,71 (m, 3H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,40 (ddd, J = 9,2, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,42 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
48	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 6,0, 5,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,8, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 4H), 7,56 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,8, 7,2, 0,9 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 3H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,349 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,346 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
49	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 3H), 7,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 9,2, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,18 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 2,05 - 1,80 (m, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
50	589	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,00 - 8,95 (m, 1H), 8,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 7,8, 1,4, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,0, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,26 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
51	607	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 - 8,87 (m, 1H), 8,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,3, 9,1, 2,8 Hz, 1H), 5,19 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 3H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 3H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 1: Tổng hợp (2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[3-isopropyl-2,4-dioxo-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit (1)

Hợp chất B-1 (29mg, 0,10mmol), C-1 (36mg, 0,10mmol), WSC hydroclorua (24mg, 0,12mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (16mg, 0,12mmol) được bổ sung thêm diclometan (1mL) và trietylamin (20μL, 0,15mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44mg, 0,073mmol, 73%).

MS (ESI) m/z 605 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 7,7, 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,12 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 3H), 1,66 - 1,55 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 2 - Ví dụ 8 được tổng hợp bằng cách sử dụng các hợp chất được mô tả trong các Ví dụ tham khảo và các chất phản ứng có bán sẵn tương ứng và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 1.

Ví dụ 9: Tổng hợp (2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[2,4-dioxo-3-tetrahydropyran-4-yl]-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrrolidin-2-carboxamit (9)

(bước 1) Tổng hợp 5-(aminometyl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-2,4-dion hydroclorua

Thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 34%) bằng quy trình tương tự như quy trình trong Ví dụ tham khảo C-1 ngoại trừ việc bước 2 mà là bước alkyl hóa sử dụng 2-iodopropan.

MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H).

(bước 2) Tổng hợp tert-butyl N-[[2,4-dioxo-3-tetrahydropyran-4-yl]-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]carbamit

Hợp chất (64mg, 0,2mmol) thu được ở bước 1 được hòa tan trong diclometan (2,0mL), triethylamin (82 μ L, 0,60mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (48mg, 0,22mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat. Chất làm khô được lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (46mg, 0,12mmol) được cân từ phần cặn thu được (77mg, 0,2mmol) được bổ sung thêm kali cacbonat (82mg, 0,59mmol), kali iodua (2,0mg, 0,012mmol), N,N-dimetylformamit (1,5mL) và 4-bromtetrahydropyran (33 μ L, 0,30mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước axit trifloaxetic 0,1%, và được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5mg, 0,011mmol, 9,2%).

MS (ESI) m/z 470 ($M+H$)⁺

(bước 3) Tổng hợp (2S)-1-(benzofuran-2-ylsulfonyl)-N-[[2,4-dioxo-3-tetrahydropyran-4-yl-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-5-yl]metyl]pyrrolidin-2-cacboxamit (9)

Hợp chất thu được ở bước 2 được bổ sung thêm axit clohydric/1,4-dioxan 4 mol/L (1mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung thêm B-1 (5,8mg, 0,020mmol), WSC hydroclorua (4,5mg, 0,024mmol) và 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (3,3mg, 0,024mmol), diclometan (1mL) và trietylamin (4,0μL, 0,029mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (nước-axetonitril, mỗi loại chứa 0,1% axit trifloaxetic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2mg, 0,0080mmol, 73%).

MS (ESI) m/z 647 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (dd, *J* = 5,7, 5,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,0, 7,3, 0,9 Hz, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 4H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,67 - 1,48 (m, 3H).

Ví dụ 10 - Ví dụ 51 được tổng hợp bằng cách sử dụng các hợp chất được mô tả trong các ví dụ tham khảo và các chất phản ứng có bán sẵn tương ứng và theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 1.

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính đối kháng TRPA1

plasmit biểu hiện TRPA1 ở người

Sử dụng cDNA mã hóa TRPA1 người (số đăng ký ngân hàng gen- GenBank No. NM_007332) (do Kazusa DNA Research Institute sản xuất, mặt hàng số: FHC07217) làm mẫu, đoạn môi 1 (SEQ ID NO: 1) và đoạn môi 2 (SEQ ID NO: 2), PCR bằng ADN Polymeraza độ chính xác cao (PfuUltra PfuUltra High-Fidelity DNA Polymerase) (Stratagene) được thực hiện, và TRPA1 người có chiều dài đầy đủ được phóng đại.

Đoạn mồi 1: 5' -AACTTTAGTAAGCTTCGATCGCCATGAAG-3' (SEQ ID NO: 1)

Đoạn mồi 2: 5' -GTACCGATOTAGAAATTCGTTTACTAAGGCTCAAG-3' (SEQ ID NO: 2)

Vị trí nhận biết (được gạch chân) của enzyme giới hạn HindIII được bổ sung vào đầu 5' của TRPA1 người, và vị trí XbaI (được gạch chân) được bổ sung vào đầu 3' của gen TRPA1 người, và GTT của trình tự mẫu được thay đổi thành đơn vị mã kết thúc TAG (bôi đậm). ADN sợi kép thu được là enzym được tiêu bằng HindIII và XbaI, và được đưa vào các vị trí đa dòng của plasmid biểu hiện pcDNA3.1/zeo(+) (do Invitrogen sản xuất) để tạo ra plasmid biểu hiện TRPA1 người.

Điều chế tế bào

Các tế bào 293T có nguồn gốc từ thận người được nuôi cấy trong môi trường Dulbecco's Modified Eagle chứa 10% huyết thanh thai bò, 10 đơn vị penicillin và 10µg streptomycin. Một ngày trước khi thử nghiệm, 3×10^6 tế bào 293T được cho vào đĩa petri có đường kính 10cm, và được nuôi cấy trong máy ủ CO₂ trong 24 giờ. OPTI-MEM Reduced Serum Media (Invitrogen) (600µL), Mirus TransIT-293 (Mirus Bio) (18µL), và plasmid biểu hiện TRPA1 (6µg) được trộn, toàn bộ lượng hỗn hợp này được bổ sung vào các tế bào trên đĩa petri để cho phép chuyển gen. Các tế bào được thu hồi khoảng 8 giờ sau đó, được cho vào đĩa đáy đen/trong có 384 lỗ được phủ poly-D-lyzin với lượng 12.000 tế bào/lỗ và được nuôi cấy qua đêm.

Đánh giá sự gia tăng canxi nội bào

Môi trường được lấy ra khỏi đĩa 384 lỗ, chất chỉ thị canxi (Molecular Device, tên thương mại: FLIPR Canxi4 Assay Kit) được hòa tan trong HBSS (Thermo Fisher Scientific) (độ pH 7,2) chứa 20mM HEPES được bổ sung vào (38µL/lỗ), và các tế bào được nhuộm màu trong máy ủ CO₂ trong 1 giờ. Đĩa 384 lỗ được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong không ít hơn 15 phút, đặt trên FDSS7000 (Hamamatsu Photonics K.K.), và chất thử dạng dung dịch được bổ sung vào với lượng 10µL/lỗ. Sau 10 phút, dung dịch allylisothioxyanat (12µL/lỗ) được bổ sung vào, cường độ huỳnh quang tương đối được đo trong 5 phút sau khi thêm dung dịch allylisothioxyanat.

Điều chế dung dịch chất thử nghiệm và dung dịch allylisothioxyanat

Dung dịch chất thử nghiệm được điều chế để có hợp phần chứa HBSS (Thermo Fisher Scientific) (độ pH 7,2) chứa 0,48% dimetyl sulfoxit, chất thử nghiệm ở nồng độ gấp 4,8 lần nồng độ đánh giá, 0,1% albumin huyết thanh bò và 20mM HEPES. Dung dịch allylisothioxyanat được điều chế để có hợp phần chứa HBSS (Thermo Fisher Scientific) (độ pH 7,2) chứa 0,1% dimetyl sulfoxit, 100µM allylisothioxyanat, 0,1% albumin huyết thanh bò và 20mM HEPES.

Tính hoạt tính đối kháng

Tỷ suất hoạt động của chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ được tính, trong đó sự thay đổi cường độ huỳnh quang tương đối của chất thử nghiệm và chứa allylisothioxyanat là 100% tỷ suất hoạt động, và sự thay đổi cường độ huỳnh quang tương đối của lỗ mà không có chất thử nghiệm và allylisothioxyanat là 0% tỷ suất hoạt động. Tỷ lệ ức chế của chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ được tính bằng cách lấy 100% tỷ suất hoạt động trừ đi tỷ suất hoạt động của chất thử nghiệm, và nồng độ của chất thử nghiệm thể hiện tỷ lệ ức chế 50% được tính là IC50 từ đường cong xấp xỉ sigmoid bằng XLfit (idbs).

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5-1

Ví dụ số	TRPA1 người (hTRPA1) IC50 (μM)
1	0,016
2	0,026
3	0,0073
4	0,011
5	0,021
6	0,54
7	0,22
8	0,064
9	0,14

Bảng 5-2

Ví dụ số	hTRPA1 IC50 (μ M)	Ví dụ số	hTRPA1 IC50 (μ M)
10	0,025	20	0,049
11	0,033	21	0,0089
12	0,12	22	0,060
13	0,027	23	0,020
14	0,16	24	0,042
15	0,079	25	0,42
16	0,0036	26	0,25
17	0,046	27	0,093
18	0,0090	28	0,18
19	0,056	29	0,030

Bảng 5-3

Ví dụ số	hTRPA1 IC50 (μ M)	Ví dụ số	hTRPA1 IC50 (μ M)
30	0,010	41	0,024
31	0,38	42	0,079
32	0,57	43	0,023
33	0,044	44	0,44
34	0,018	45	0,086
35	0,16	46	0,098
36	0,20	47	0,23
37	0,031	48	0,21
38	0,24	49	0,045
39	0,10	50	0,11
40	0,085	51	0,081

Ví dụ thử nghiệm 2: thử nghiệm đánh giá tình trạng đau do AITC

Để đánh giá tính hiệu quả của chất thử nghiệm in vivo, thử nghiệm đánh giá tình trạng đau do allylthioxyanat (AITC) được thực hiện sử dụng chuột nhắt.

AITC là chất chủ vận chọn lọc của kênh TRPA1, và gây ra tình trạng đau bởi sự

hoạt hóa TRPA1 khi được dùng cho động vật. Do đó, cường độ của hoạt tính đối kháng TRPA1 của chất thử nghiệm trong cơ thể sống có thể được đánh giá bằng cách đánh giá tình trạng đau sau khi dùng AITC.

1. Sử dụng chất thử nghiệm ở động vật

Đối với động vật, sử dụng chuột đực ICR (6 đến 8 tuần tuổi). Cho những con chuột nhin ăn vào ngày hôm trước khi thử nghiệm. Chất thử nghiệm được sử dụng qua màng bụng hoặc qua đường miệng để đánh giá. Trong trường hợp sử dụng trong màng bụng, chất này được sử dụng 30 phút trước khi dùng AITC. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, chất này được dùng 60 phút trước khi dùng AITC.

2. Đánh giá tình trạng đau do AITC

AITC (0,1%) được tiêm dưới da ở chân trái của chuột và thời gian chuột thể hiện tập tính liếm chân (thời gian liếm) trong 5 phút ngay sau khi sử dụng AITC được đo.

3. Tính tỷ lệ ức chế

Thời gian liếm của nhóm sử dụng tá được trong mỗi thử nghiệm được lấy là 100%, và tỷ suất hoạt động bằng cách sử dụng từng chất thử nghiệm (Thời gian liếm của nhóm dùng chất thử nghiệm / Thời gian liếm của nhóm sử dụng tá được x 100) được xác định, và giá trị thu được bằng cách lấy 100 trừ đi tỷ suất hoạt động được tính là tỷ lệ ức chế.

Bằng phương pháp nêu trên, có thể xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPA1 vượt trội, có được động học vượt trội, và thể hiện hiệu quả vượt trội trong mẫu động vật.

Ví dụ thử nghiệm 3: thử nghiệm đánh giá lưu lượng máu ở chuột được cảm ứng AITC

Để đánh giá tính hiệu quả của chất thử nghiệm in vivo, thử nghiệm đánh giá lưu lượng máu được cảm ứng allylisothioxyanat (AITC) được thực hiện sử dụng chuột nhắt.

AITC là chất chủ vận chọn lọc của kênh TRPA1, và gây ra sự gia tăng lưu lượng máu ngoại vi thông qua sự hoạt hóa TRPA1 khi được dùng cho động vật. Do đó, cường độ của hoạt tính đối kháng TRPA1 của chất thử nghiệm trong cơ thể sống có thể được đánh giá bằng cách đo sự gia tăng lưu lượng máu ngoại vi sau khi sử dụng AITC.

1. Sử dụng chất thử nghiệm ở động vật

Đối với động vật, chuột đực SD 9-11 tuần tuổi được sử dụng. Chất thử nghiệm được dùng qua đường miệng 60 phút trước khi sử dụng AITC và được đánh giá. Vào ngày hôm trước, lưu lượng máu được đo khi tá được dùng cho cùng một đối tượng.

2. Đánh giá lưu lượng máu do AITC

Sau khi gây mê bằng isofluran, những con chuột được đặt ở tư thế nằm sấp và tia laze được chiếu với bộ cảm biến của lưu lượng kế Doppler laze (OMEGA FLOW FLO-N1 neuro science. inc) ở khoảng cách 1cm từ tai của chuột, và lưu lượng máu được đo, được ghi lại bằng cách sử dụng Power lab. Sau khi xác nhận lưu lượng máu ổn định, 15 μ L dung dịch AITC (1%) được sử dụng để dàn trên tai của chuột và lưu lượng máu được đo trong 20 phút.

3. Tính tỷ lệ ức chế

Lưu lượng máu trung bình trong 10 giây tại mỗi thời điểm phân tích (1, 5, 10, 15, 20 phút) được tính và lượng thay đổi từ lưu lượng máu trước khi sử dụng AITC được tính là AUC (Khu vực dưới đường cong). AUC (% đường cơ sở) được xác định bằng cách chuẩn hóa giá trị thu được (giá trị trung bình của AUC sau khi dùng chất thử nghiệm / trung bình của AUC sau khi sử dụng tá dược cho cùng đối tượng) $\times$ 100 với tỷ lệ AUC thu được bằng cách sử dụng tá dược trong cả hai ngày. Tỷ lệ ức chế được xác định bằng 100-AUC (% đường cơ sở).

Các kết quả được thể hiện trong Fig. 1, Bảng 6.

Bảng 6

Ví dụ số	Liều dùng (mg/kg)	Mẫu lưu lượng máu ở chuột (% inh.)
1	0,3	45
1	1	56
1	3	58

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPA1, và vì vậy, hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến TRPA1 (chẳng hạn, các bệnh đi kèm chứng đau, các bệnh đường tiêu hóa, các bệnh phổi, các bệnh bàng quang, các bệnh viêm, các bệnh về da, và các bệnh thần kinh).

Với mục đích này, hợp chất theo sáng chế thể hiện mức độ nhất định về nồng độ máu hoặc độ sinh khả dụng bằng cách sử dụng qua đường miệng, thể hiện tính bền vững về nồng độ máu, và có thể sử dụng ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế thể hiện mức độ nhất định về độ ổn định trong

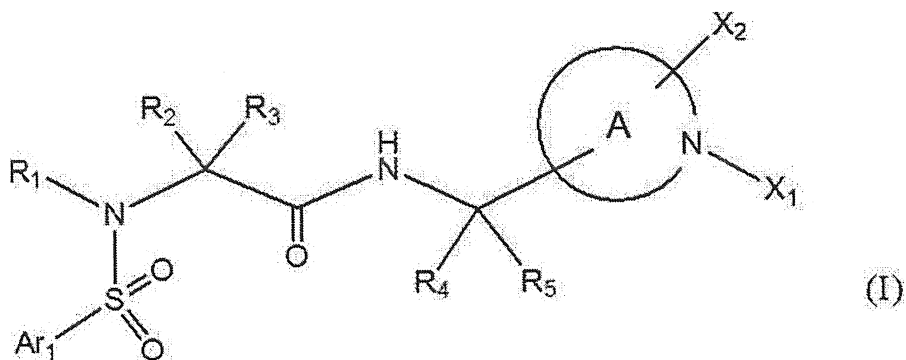
các dung dịch axit và kiềm và có thể được sử dụng cho các dạng liều lượng khác nhau.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế ức chế đặc hiệu TRPA1. Tức là, hợp chất theo sáng chế có tính chọn lọc đối với đích phân tử, và có thể được sử dụng một cách an toàn.

Đơn sáng chế này dựa trên đơn sáng chế số 2016-21358 nộp tại Nhật Bản (ngày nộp đơn: 5/2/2016), nội dung của nó được bao hàm đầy đủ trong bản mô tả này.

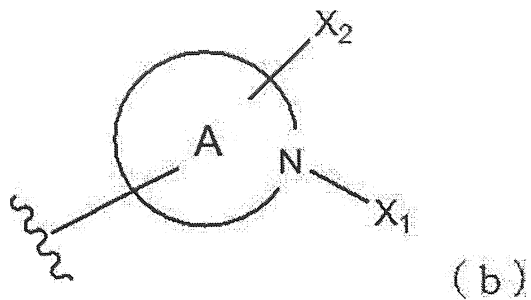
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

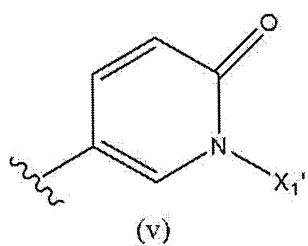
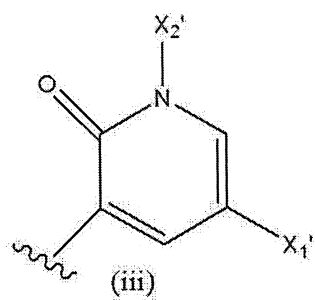
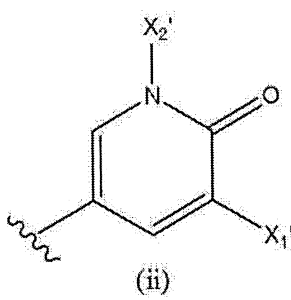
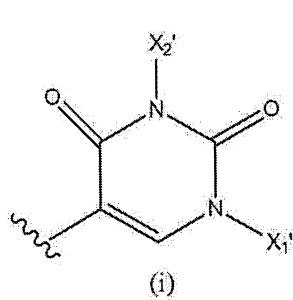


trong đó:

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau:



trong đó:

X_1' là nhóm được chọn từ nhóm B dưới đây:

nhóm B:

-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-C(R_{x3}R_{x4})-Cy,

-C(R_{x1})=C(R_{x2})-Cy,

-O-Cy,

-O-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-O-Cy,

-S(O)_n-Cy,

-S(O)_n-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-S(O)_n-Cy,

-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(R_{x1}R_{x2})-Cy,

-C(R_{x1}R_{x2})-N(R_{x5})-Cy,

-C(O)-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-C(O)-Cy,

-S(O)_m-N(R_{x5})-Cy,

-N(R_{x5})-S(O)_m-Cy, và

-O-S(O)_m-Cy

trong đó n là số nguyên từ 0 - 2; m là 1 hoặc 2; Cy là nhóm vòng no hoặc không no tùy ý có (các) phần tử thế (tùy ý chứa (các) nguyên tử khác loại); R_{x1}, R_{x2}, R_{x3}, R_{x4} và R_{x5} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl tùy ý có (các) phần tử thế; và

X₂' là nhóm alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các phần tử thế tùy ý được liên kết để tạo thành vòng),

Ar₁ là nhóm C₆₋₁₀ aryl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₉ heteroaryl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_1 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_2 là hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R_3 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_4 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_5 là hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

R_1 và R_2 tùy ý được liên kết để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế;

R_2 và R_3 tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalken hoặc xycloalkan;

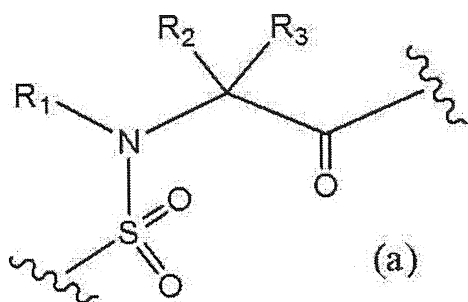
R_4 và R_5 tùy ý được liên kết để tạo thành xycloalkan;

hoặc muối được dụng của nó.

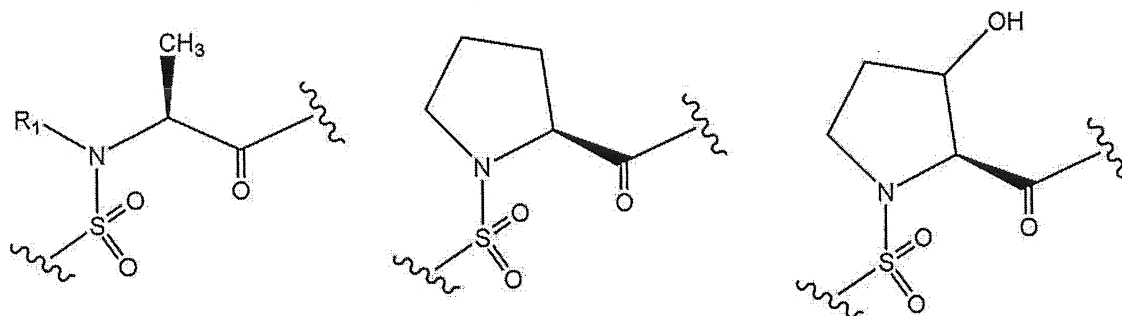
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 và R_2 được liên kết để tạo thành vòng chứa nitơ tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

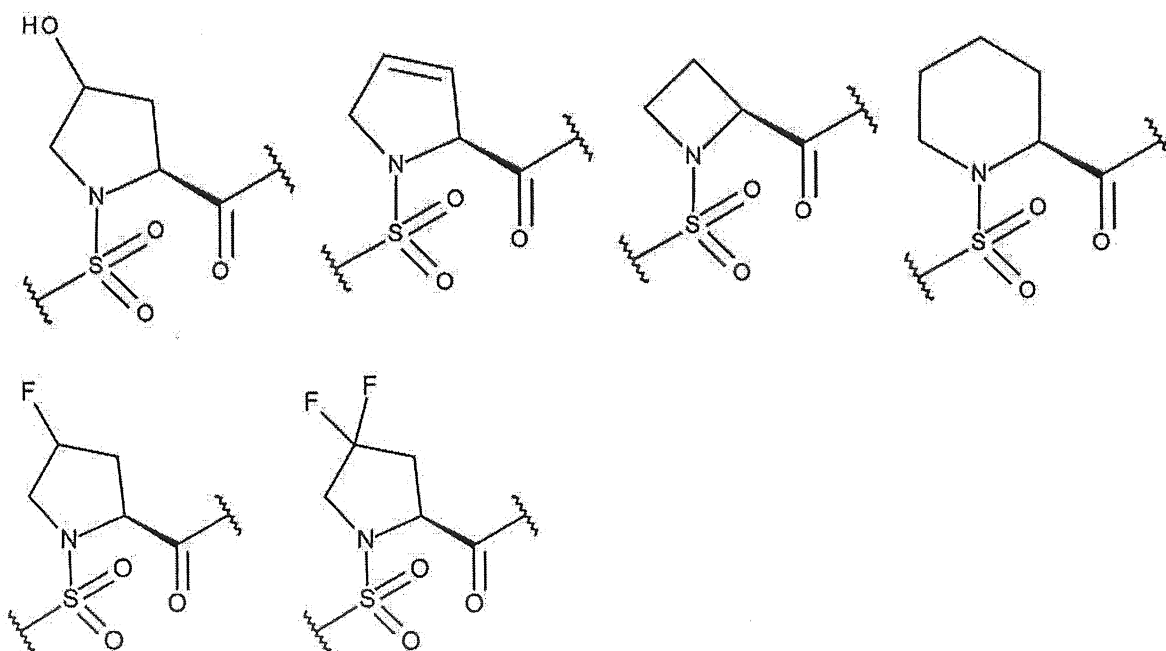
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là hydro và R_2 là nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cấu trúc thành phần (a):



là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:





hoặc muối được dụng của nó.

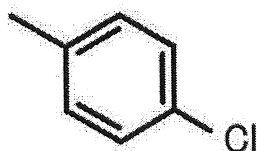
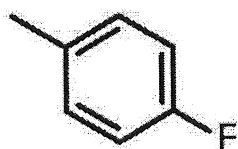
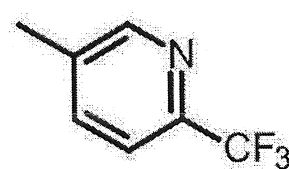
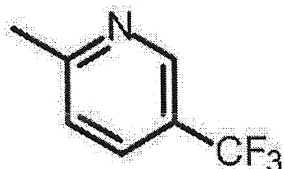
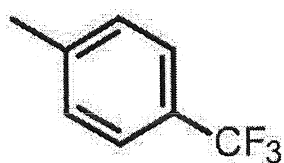
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X_1' là -Cy, -O-Cy, -O-CH₂-Cy hoặc -CH₂-CH₂-Cy, hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó Cy là benzen tùy ý có (các) phân tử thế, pyridin tùy ý có (các) phân tử thế, pyrimidin tùy ý có (các) phân tử thế, pyridazin tùy ý có (các) phân tử thế hoặc pyrazin tùy ý có (các) phân tử thế, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R_4 và R_5 là hydro;

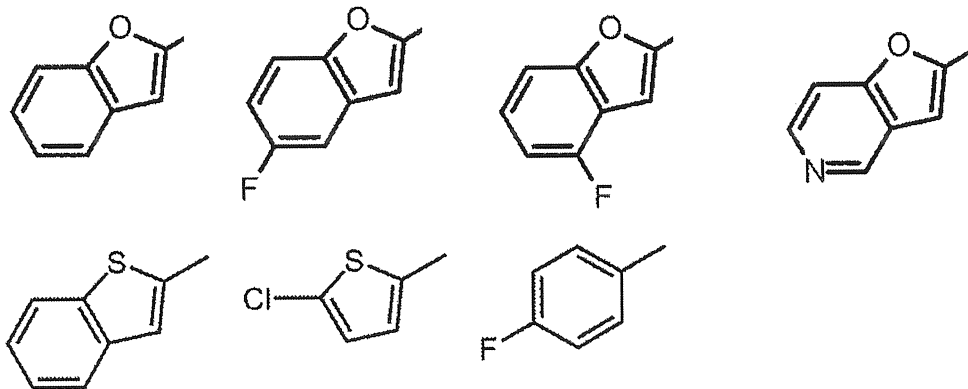
X_1' là -Cy;

Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



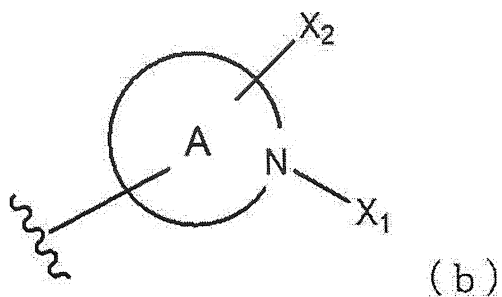
và

Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

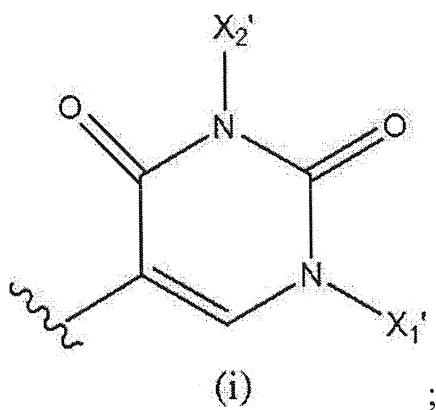


hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R₄ và R₅ là hydro; cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

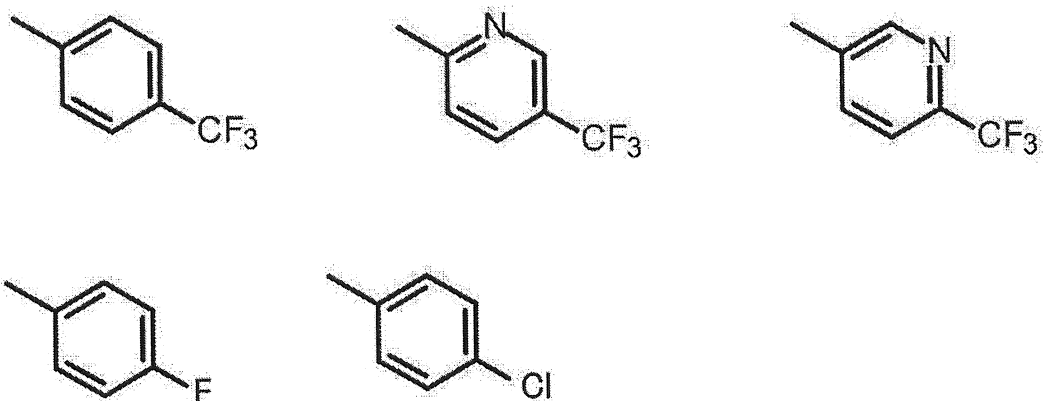


là nhóm có công thức (i) sau đây:



X₁' là -Cy;

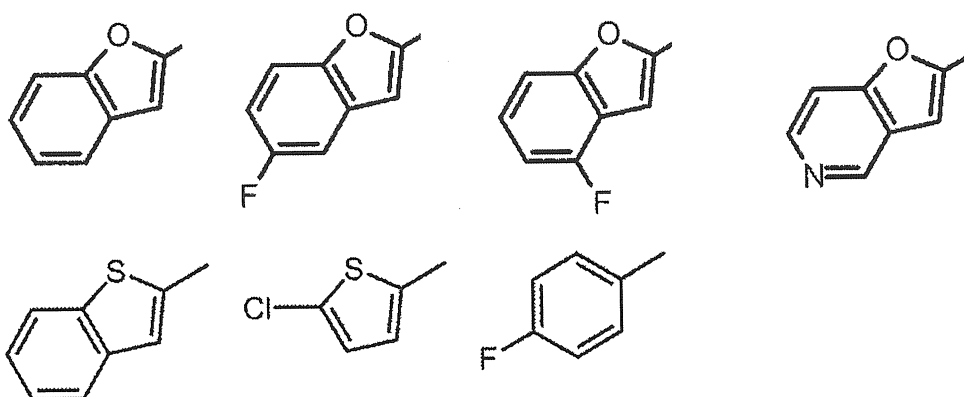
Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



;

và

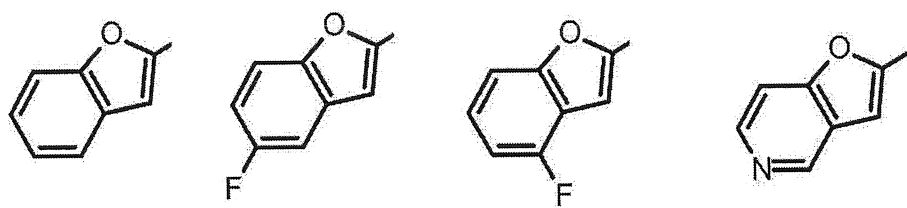
Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

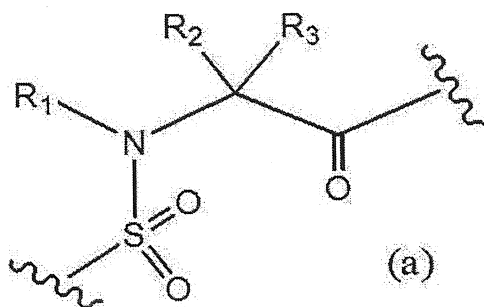
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó, trong công thức (I),

Ar₁ là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

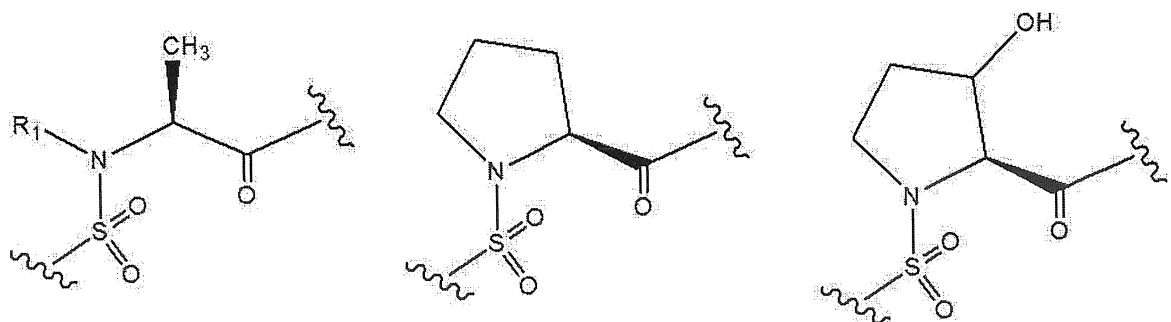


;

cấu trúc thành phần (a):



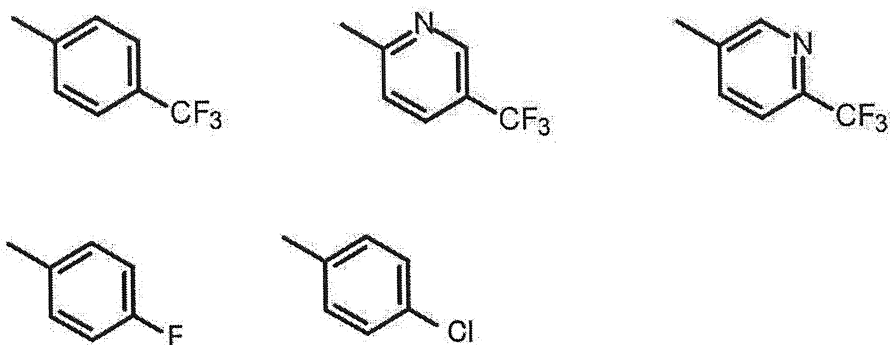
là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



R_4 và R_5 là hydro;

X_1' là -Cy; và

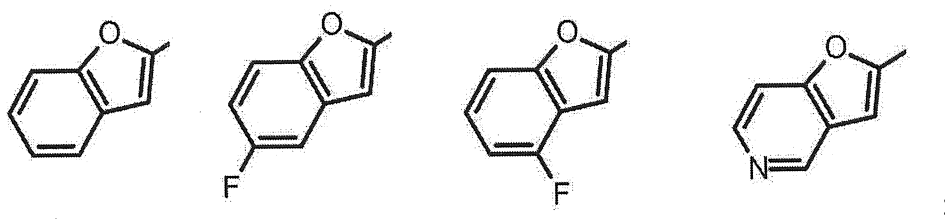
Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



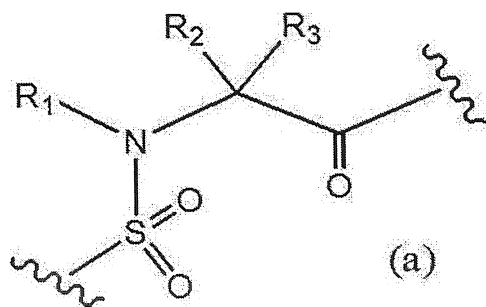
hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó, trong công thức (I),

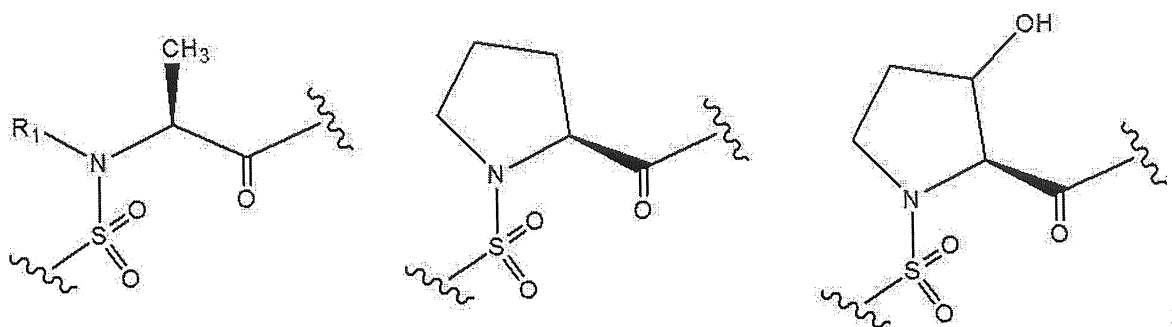
Ar_1 là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:



cấu trúc thành phần (a):

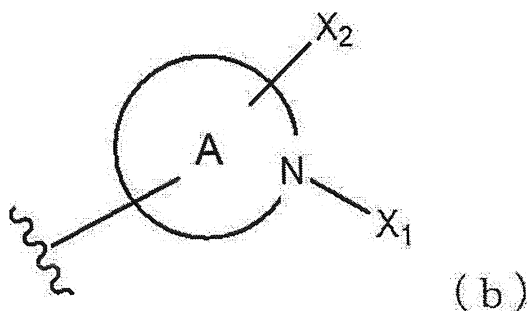


là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

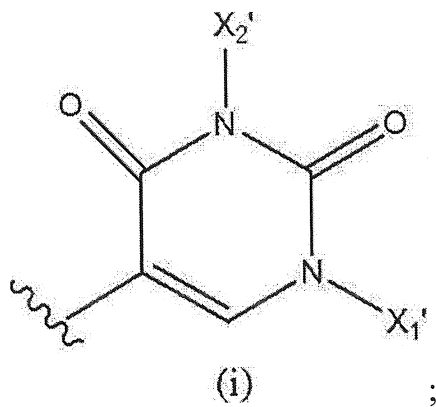


R₄ và R₅ là hydro;

cấu trúc thành phần (b) chứa vòng A:

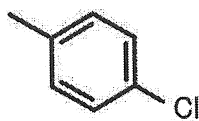
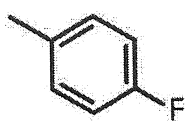
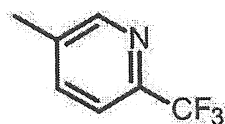
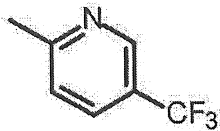
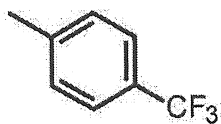


là nhóm có công thức (i) sau đây:



X_1' là -Cy; và

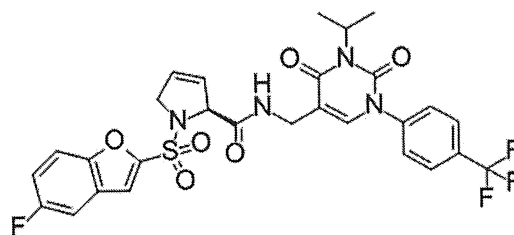
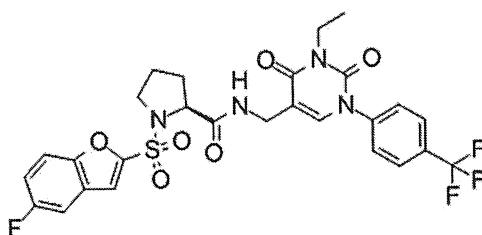
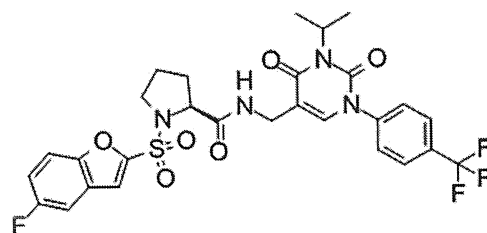
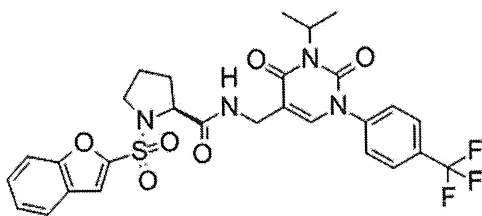
Cy là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:

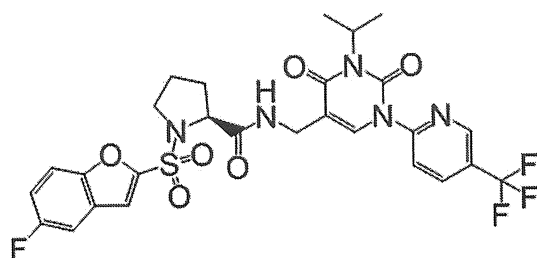
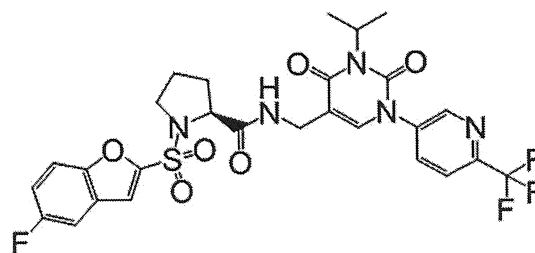
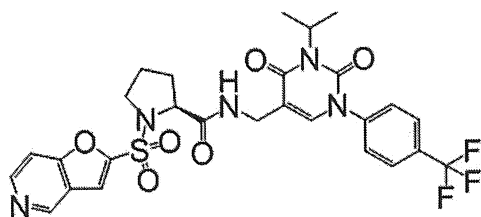
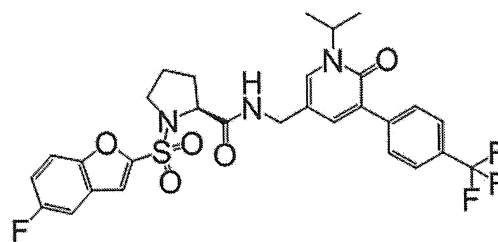
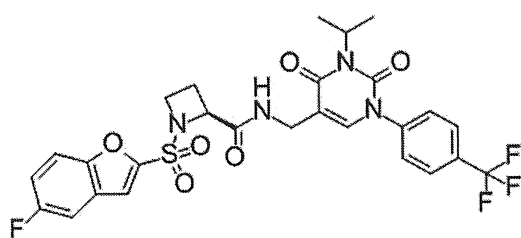


,

hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, mà có công thức bất kỳ trong số các công thức sau đây:





hoặc muối được dùng của nó.

12. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dùng của nó làm thành phần hoạt tính.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> EA Pharma Co., Ltd.

<120> Dẫn xuất sulfonamid dị vòng và thuốc chứa dẫn xuất này

<130> 092557

<150> JP2016-021358

<151> 2016-02-05

<160> 2

<170> PatentIn phiên bản 3.4

<210> 1

<211> 29

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> đoạn mỗi 1

<400> 1

aactttagta agcttcgac gccatgaag

29

<210> 2

<211> 34

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

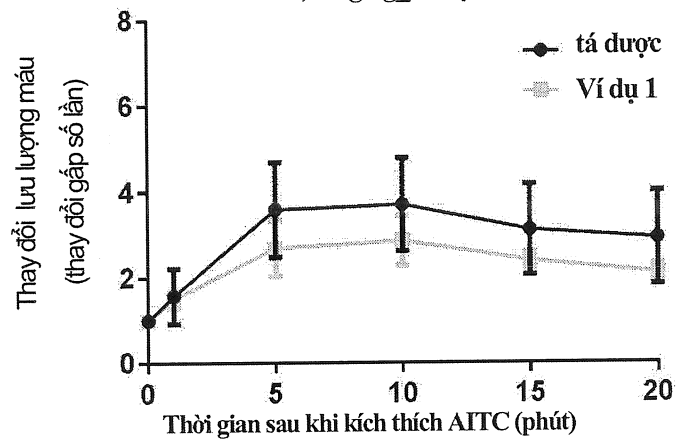
<223> đoạn mỗi 2

<400> 2

gtaccgatct agaattcggt tactaaggct caag

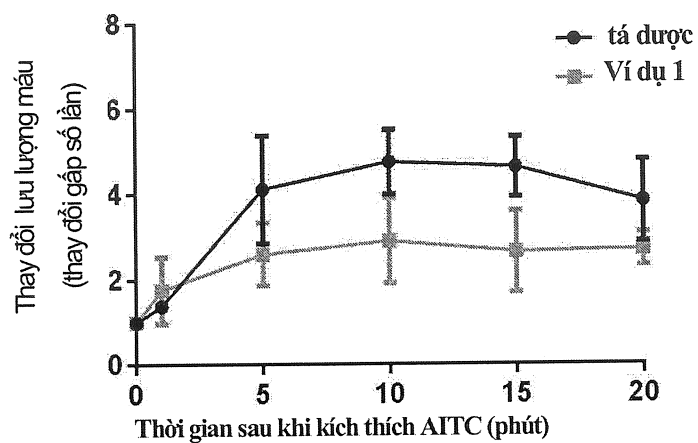
34

Fig. 1
0,3 mg/kg_Ví dụ 1



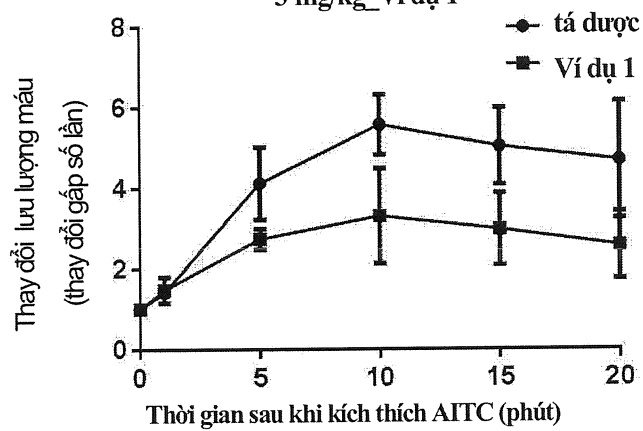
N=4, Trung bình $\pm$ sai số tiêu chuẩn

1 mg/kg_Ví dụ 1



N=4, Trung bình $\pm$ sai số tiêu chuẩn

3 mg/kg_Ví dụ 1



N=3-5, Trung bình $\pm$ sai số tiêu chuẩn