



(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)



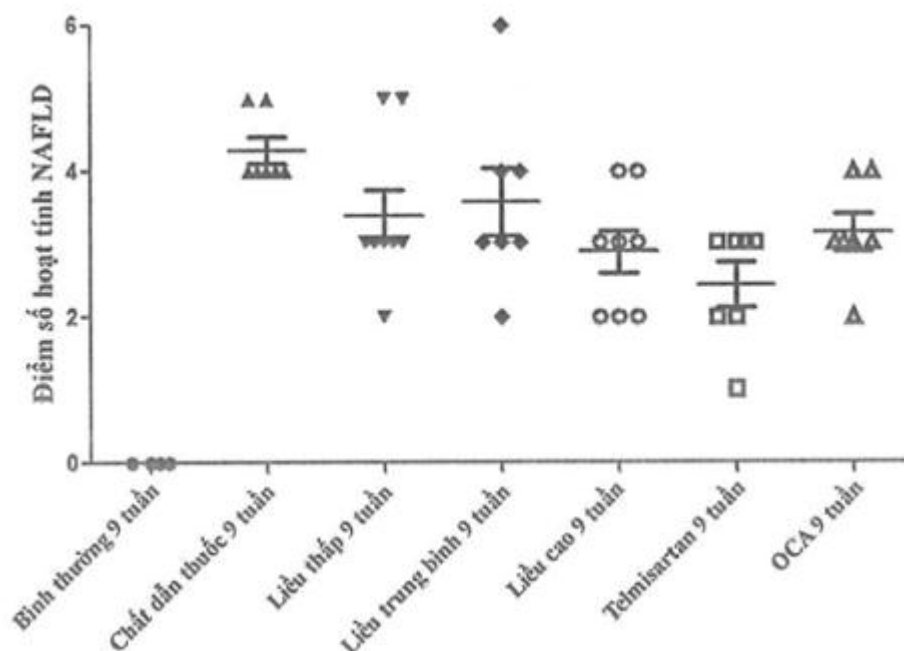
1-0038015

(51)^{2022.01} C07D 333/10; A61K 31/381; A61K 31/4436; A61P 1/16; C07D 307/68; C07D 409/14; C07D 405/04; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 409/04; C07D 409/12; A61K 31/34; C07D 333/38 (13) B

- (21) 1-2020-05644 (22) 31/05/2019
(86) PCT/KR2019/006606 31/05/2019 (87) WO 2019/231290 05/12/2019
(30) 10-2018-0063496 01/06/2018 KR
(45) 25/12/2023 429 (43) 25/03/2021 396
(73) AUTOPHAGYSCIENCES INC. (KR)
#706, 7F., 38-21, Digital-ro 31-gil, Guro-gu, Seoul 08376, Republic of Korea
(72) KIM, Jung Ju (KR); SONG, Seong-Won (KR); SHIN, Hye Jeong (KR); CHOI, Hyeongwan (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG HOẠT HÓA QUÁ TRÌNH TỰ THỰC

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng hoạt hóa quá trình tự thực, và do đó có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến sự điều hòa quá trình tự thực.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng hoạt hóa quá trình tự thực và do đó, có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị nhiều bệnh khác nhau, cụ thể là bệnh gan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình tự thực là một dạng của quá trình chuyển hóa, đây là quá trình nhờ đó tế bào sinh vật có nhân điển hình tiêu hóa các cơ quan tế bào của chính nó và các protein tồn tại lâu. Quá trình này có liên quan mật thiết với sự sinh trưởng, biệt hóa và nội cân bằng tế bào, và là quy trình phân giải protein cần thiết để duy trì tính nội cân bằng tế bào và độ ổn định di truyền bằng cách làm thoái hóa các vi cơ quan đã lão hóa hoặc bị loạn chức năng và các protein đã bị tổn hại không có cấu trúc ba chiều tự nhiên của chúng. Ngoài ra, quá trình này là cách duy nhất để tiêu hóa các cơ quan tế bào "tồn tại lâu" hoặc "đã bị phá vỡ" như nêu trên, và nó xuất hiện ở tất cả các tế bào sinh vật có nhân điển hình, từ nấm men đến động vật có vú. ((1) Science, 290, 1717-1721, 2000, (2) Developmental cell, 6, 463-477, 2004).

Trong hầu hết các mô *in-vivo*, quá trình tự thực xảy ra ở mức độ thích hợp đối với sự quay vòng chuyển hóa liên tục của các thành phần nội bào, và trong một số điều kiện nhất định, quá trình tự thực được hoạt hóa, tạo ra năng lượng cần thiết cho sự sống sót tế bào và tái quay vòng các chất dinh dưỡng. Do đó, việc điều hòa quá trình tự thực là quy trình rất quan trọng *in vivo*. Ngoài ra, vì quá trình tự thực có thể được hoạt hóa bởi một số thuốc nhất định, điều này gợi ý rằng quá trình tự thực có thể là đích trị liệu tiềm năng cho nhiều bệnh khác nhau (Nat Rev Drug Discov, 11(9), 709-730, 2012).

Khi sự loạn điều hòa quá trình tự thực xảy ra, nó dẫn đến sự tích lũy các protein cần được loại bỏ, điều này gây ra nhiều bệnh khác nhau. Thông thường, các bệnh này được biết đến là bệnh gan ((1) J Hepatol, 59, 389-391, 2013), (2) J Hepatol, 53, 1123-1134, 2010, (3) Autophagy, 9, 1131-1158, 2013), các bệnh chuyển hóa như bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, chứng xơ cứng động mạch ((1) J Pathol, 226, 255-273, 2012, (2)

N Engl J Med, 368, 651-662, 2013, (3) Cell Res, 24, 69-79, 2014), bệnh thoái hóa điểm vàng có liên quan đến tuổi tác (PLOS One, 4, e4160, 2009), bệnh não thoái hóa (Cell, 7, 1146-1158, 2010.), xơ hóa phổi, bệnh tim, bệnh viêm ruột, v.v.. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng sự thiếu hụt các gen liên quan đến quá trình tự thực (Atg) của các mô hệ thống hoặc mô đặc hiệu của các sinh vật khác nhau kể cả chuột nhắt sẽ gây ra các rối loạn nghiêm trọng (Exp Anim, 60, 329-345, 2011). Điều này cũng chứng tỏ tầm quan trọng của chức năng điều quá trình tự thực.

Như vậy, vì quá trình tự thực có liên quan đến nhiều bệnh khác nhau, việc phát triển các chất có khả năng điều hòa hoạt tính tự thực là vấn đề quan trọng về mặt lâm sàng.

Trong số nhiều bệnh khác nhau có liên quan đến quá trình tự thực, gan, cũng là mô hình đại diện để nghiên cứu quá trình tự thực, được đặc trưng bởi: 1) khả năng tái sinh rất tuyệt vời, 2) cơ quan chuyển hóa quan trọng, và 3) cơ quan tiếp xúc với lây nhiễm bởi virus hướng gan. Do đó, chức năng cốt lõi của cơ quan này như tái sinh, chuyển hóa, và miễn dịch có liên quan mật thiết với quá trình tự thực (Autophagy, 9(8), 1131-1158, 2013). Chứng thiếu máu cục bộ-tái tưới máu ở gan xảy ra lâm sàng trong quá trình cấy ghép gan, chấn thương, sốc, và thủ thuật cắt bỏ gan chọn lọc. Trong quá trình tái oxy hóa-thiếu máu cục bộ, mức ROS (loại oxy phản ứng) và mức Ca^{2+} tăng bên trong ty thể, điều này gây ra sự chuyển tiếp thấm qua ty thể, và sự phosphoryl hóa oxy hóa không được liên kết, cuối cùng gây chết tế bào theo chương trình cùng với sự cạn kiệt năng lượng và ATP. Vì protein tự thực bị ức chế trong quá trình thiếu oxy mô/tái oxy hóa, ty thể đã bị tổn hại không được loại bỏ. Do đó, phương pháp hoạt hóa tính dung nạp với chứng thiếu máu cục bộ-tái tưới máu bằng cách hoạt hóa quá trình tự thực đã được nỗ lực thử nghiệm trong các mô hình tiền lâm sàng. Trong khi đó, trong mô hình tổn thương gan cấp, quá trình tự thực được hoạt hóa để làm tăng sự sống sót tế bào trong các trạng thái áp lực.

Xơ hóa gan là đáp ứng làm lành thông thường đối với tổn thương gan mạn tính do tất cả các nguyên nhân. Để làm lành các mô bị tổn thương, mô gan lắng đọng collagen mới ở vết thương, nhưng theo thời gian, quy trình này dẫn đến xơ gan. Xơ hóa gan thường có liên quan đến bệnh gan mạn tính gây ra bởi sự lây nhiễm, thuốc, rối loạn chuyển hóa, hoặc sự mất cân bằng tự miễn dịch. Xơ hóa gan do sự chết và hoại tử

tế bào nhu mô trong khoảng thời gian dài gây ra có liên quan đến đáp ứng viêm, mà lôi cuốn các tế bào miễn dịch, hoạt hóa và tích lũy tế bào kích thích tạo xơ, và gây ra sự tích lũy chất nền ngoại bào. Sự tiến triển của quá trình xơ hóa do tổn thương gan liên tục có liên quan đến sự mở rộng vách hóa xơ và cuối cùng gây xơ gan.

Xơ hóa gan có thể phát triển thành xơ gan trong từ 1 đến 10 năm tiếp theo và làm tăng tỷ lệ tử vong có liên quan đến gan từ 12% đến 25% trong 7 đến 10 năm (Farrell, G. C. & Larter, C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43, S99-S112, 2006). Tuy nhiên, điều không may là, vẫn thiếu các trị liệu lâm sàng có hiệu quả. Do đó, các trị liệu chống xơ hóa hiệu quả là các đích tốt để điều trị bệnh gan. Hiện nay, phương pháp chống xơ hóa nhắm đích các giai đoạn khác nhau dẫn đến xơ hóa gan đã được thừa nhận. Tức là, có phương pháp ức chế sự chết tế bào gan theo chương trình, hoặc ức chế sự viêm gan, hoặc kích thích sự chết tế bào theo chương trình của tế bào kích thích tạo xơ, hoặc đưa tế bào kích thích tạo xơ kiểu hình trở lại trạng thái nghỉ. Tuy nhiên, các thuốc đặc hiệu được sử dụng để điều trị xơ hóa gan cho đến nay vẫn bị hạn chế.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) được biết là nguyên nhân chính của bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới cùng với sự tăng quần thể béo phì, và còn được biết là bệnh có liên quan đến sự điều hòa quá trình tự thực. NAFLD có thể được chia thành bệnh thoái hóa mỡ đơn giản và NASH. Bệnh thoái hóa mỡ đơn giản được xem là bệnh lành tính với tiên lượng thuận lợi về mặt lâm sàng là sự lắng đọng chất béo quá mức, nhưng NASH được đi kèm bởi sự tổn thương và viêm tế bào gan cùng với sự lắng đọng chất béo, và có thể gây xơ hóa gan, xơ gan, và carcinom tế bào gan. Do đó, khi NASH xảy ra, tỷ lệ sống sót 5 năm bị giảm xuống 67% và tỷ lệ sống sót 10 năm bị giảm xuống 59% (*Hepatology*, 37, 1202-1219, 2003).

Sự tiến triển đối với bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) ở gan bình thường thường được mô tả là tiến triển theo “mô hình 2-Hit”. Giai đoạn tương ứng với Hit thứ nhất là sự tích lũy chất béo trong gan, và Hit thứ hai bao gồm áp lực oxy hóa, đáp ứng viêm, áp lực ER, và các quá trình tương tự (*Gastroenterology*, 114, 842-845).

Các nghiên cứu gần đây đã báo cáo rằng lipid cũng có thể được loại bỏ thông

qua quá trình tự thực, và nhiều nghiên cứu đã tiết lộ rằng quá trình tự thực đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid (Nature, 458, 1131-1135, 2009). Tuy nhiên, mặc dù tỷ lệ thịnh hành của NAFLD có tăng gần đây, nhưng vẫn không có thuốc nào được phê chuẩn là chất trị liệu của NASH và do đó, các thuốc có sẵn bị hạn chế.

Do đó, các tác giả sáng chế đã biết từ các nghiên cứu trước đó như đã được đề cập trên đây rằng quá trình tự thực đóng vai trò cốt yếu đối với nhiều bệnh khác nhau, và dựa trên phát hiện này, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu để phát triển hợp chất mà có thể kích thích hoạt tính của quá trình tự thực. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất mới như được mô tả dưới đây có tác dụng hoạt hóa quá trình tự thực tuyệt vời, và do đó có thể được sử dụng làm chất trị liệu cho nhiều bệnh khác nhau, cụ thể, các hợp chất này có hoạt tính ức chế sự tiến triển của bệnh gan, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

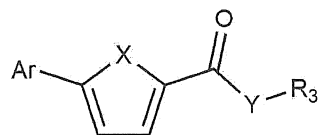
Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới và dược phẩm chứa hợp chất này. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất đã được đề cập trên đây.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức hóa học 1]



trong Công thức hóa học 1,

X là O, hoặc S,

Y là O, hoặc NH,

Ar là phenyl, pyridin-3-yl, indolyl, 2-oxoindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, hoặc pyrolo[2,3-b]pyridinyl,

Ar này được thế bằng R₁ và R₂,

R₁ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, halogen, amino, xyano, carboxy, -COO-(C₁₋₄ alkyl), -CONH-(C₁₋₄ alkyl), hoặc -CONH-(phenyl),

R₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, hoặc halogen,

R₃ là C₁₋₄ alkyl, C₆₋₁₀ aryl, hoặc C₆₋₁₀ heteroaryl chứa bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

với điều kiện là khi X là S và Ar là phenyl, thì cả R₁ và R₂ đều không phải là C₁₋₄ alkoxy.

Tốt hơn là, Y là NH.

Tốt hơn là, Ar là phenyl, pyridin-3-yl, indolyl, quinoliny, hoặc isoquinoliny, trong đó Ar này được thế bằng R₁ và R₂.

Tốt hơn là, R₁ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, metoxy, etoxy, hydroxy, flo, amino, xyano, carboxy, -COO-(metyl), -CONH-(etyl), -CONH-(isopropyl), hoặc -CONH-(phenyl).

Tốt hơn là, R₂ là hydro, metyl, metoxy, hydroxy, hoặc flo.

Tốt hơn là, R₃ là etyl, isopropyl, phenyl, hoặc pyridinyl.

Tốt hơn là,

Ar là phenyl,

R₁ là C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, halogen, amino, xyano, carboxy, -COO-(C₁₋₄ alkyl), -CONH-(C₁₋₄ alkyl), hoặc -CONH-(phenyl), và

R₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, hoặc halogen.

Tốt hơn là,

Ar là pyridin-3-yl,

R₁ là hydro, C₁₋₄ alkoxy, amino, hoặc xyano, và

R₂ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkoxy.

Tốt hơn là,

Ar là indolin, quinolinyl, hoặc isoquinolinyl, và

R₁ và R₂ là hydro.

Tốt hơn là, X là S, và Y là NH.

Tốt hơn là,

Ar là phenyl, pyridin-3-yl, indolyl, quinolinyl, hoặc isoquinolinyl,

R₁ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, halogen, amino, hoặc -COO-(C₁₋₄ alkyl), và

R₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hoặc halogen.

Tốt hơn là,

Ar là phenyl, hoặc pyridin-3-yl,

R₁ là hydro, hoặc hydroxy,

R₂ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkoxy, và

R₃ là C₁₋₄ alkyl.

Tốt hơn là,

X là O,

Y là O, hoặc NH,

Ar là phenyl, pyridin-3-yl, quinolinyl, hoặc isoquinolinyl,

R₁ là hydro, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, xyano, hoặc -COO-(C₁₋₄ alkyl),

R₂ là hydro, hoặc C₁₋₄ alkyl, và

R₃ là C₁₋₄ alkyl, hoặc C₆₋₁₀ heteroaryl chứa bất kỳ một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S.

Hiệu quả có lợi

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó thể hiện các tác dụng hoạt hóa quá trình tự thực, và do đó có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến sự điều hòa quá trình tự thực, bao gồm các bệnh chuyển hóa như bệnh gan, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, và bệnh vữa xơ động mạch, bệnh não

thoái hóa như bệnh thoái hóa điểm vàng có liên quan đến tuổi tác, bệnh sa sút trí tuệ, và bệnh Parkinson, xơ hóa phổi và bệnh viêm ruột, v.v..

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị thể hiện điểm số hoạt tính bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu (NAFLD) được tính toán từ điểm số kết hợp của bệnh thoái hóa mỡ, viêm và phình căng ở gan của các động vật thử nghiệm.

FIG. 2 là đồ thị thể hiện diện tích xơ hóa bằng cách nhuộm màu mức độ xơ hóa đối với gan của các động vật thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ví dụ đại diện của hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 là như sau:

- 1) 5-(4-hydroxy-3-metoxypheyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 2) 5-(3-hydroxy-4-metoxypheyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 3) 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 4) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 5) 5-(4-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 6) N-isopropyl-5-(2-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 7) N-isopropyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 8) N-isopropyl-5-(6-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 9) 5-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 10) N-isopropyl-5-(5-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 11) 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 12) 5-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 13) 5-(6-aminopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 14) 5-(6-amino-5-metoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 15) N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)thiophen-2-carboxamit,

- 16) 5-(6-xyanopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 17) N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 18) 5-(3-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 19) metyl 4-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoat,
- 20) axit 4-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoic,
- 21) 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 22) metyl 3-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoat,
- 23) axit 3-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoic,
- 24) N-isopropyl-5-p-tolylthiophen-2-carboxamit,
- 25) 5-(4-etylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 26) N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 27) 5-(3,4-diflophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 28) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 29) 5-(4-flophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 30) N-isopropyl-5-m-tolylthiophen-2-carboxamit,
- 31) 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 32) 5-(4-xyanophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 33) N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoil)phenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 34) 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 35) 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 36) 5-(4-(etylcarbamoil)phenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 37) N-isopropyl-5-(4-(phenylcarbamoil)phenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 38) 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 39) 5-(3,4-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 40) 5-(4-etylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,

- 41) N-isopropyl-5-m-tolylfuran-2-carboxamit,
- 42) 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 43) N-isopropyl-5-p-tolylfuran-2-carboxamit,
- 44) N-isopropyl-5-phenylfuran-2-carboxamit,
- 45) N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)furan-2-carboxamit,
- 46) 5-(4-xyanophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 47) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit,
- 48) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-phenylthiophen-2-carboxamit,
- 49) N-phenyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 50) N-etyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 51) 5-(3,4-diflophenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit,
- 52) N-phenyl-5-p-tolylfuran-2-carboxamit,
- 53) N-phenyl-5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 54) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 55) N,5-di(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 56) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit,
- 57) 5-(3,4-dimetoxiphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 58) N,5-di(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 59) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 60) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 61) 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 62) N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 63) N-isopropyl-5-(2-oxoindolin-5-yl)furan-2-carboxamit,
- 64) 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 65) N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)furan-2-carboxamit,

- 66) N-isopropyl-5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 67) isopropyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 68) etyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 69) phenyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 70) pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 71) etyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 72) isopropyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 73) phenyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 74) pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 75) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 76) 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 77) etyl 5-(3,4-dimetoxyphenyl)furan-2-carboxylat,
- 78) 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 79) etyl 5-(2-aminophenyl)furan-2-carboxylat,
- 80) etyl 5-(isoquinolin-4-yl)furan-2-carboxylat,
- 81) etyl 5-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)furan-2-carboxylat,
- 82) etyl 5-(3,5-diflophenyl)furan-2-carboxylat,
- 83) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 84) 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 85) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 86) etyl 5-(3,5-dimetylphenyl)furan-2-carboxylat,
- 87) etyl 5-(3-hydroxyphenyl)furan-2-carboxylat,
- 88) etyl 5-(quinolin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 89) etyl 5-(4-xyanophenyl)furan-2-carboxylat,
- 90) etyl 5-(1H-indol-5-yl)furan-2-carboxylat,

- 91) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 92) 5-(3-(ethylcarbamoyl)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 93) 5-(4-(ethylcarbamoyl)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit, và
- 94) N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoyl)phenyl)furan-2-carboxamit.

Ngoài ra, nếu cần, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 có thể được điều chế ở dạng muối được dùng bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Theo một ví dụ, muối kim loại được dùng có thể thu được nhờ sử dụng bazơ bằng phương pháp thông thường, và ví dụ về muối kim loại bao gồm muối natri, muối kali, hoặc muối canxi. Theo một ví dụ khác, muối cộng axit được tạo thành bởi axit tự do được dùng là hữu dụng. Để làm axit tự do, axit vô cơ và axit hữu cơ có thể được sử dụng. Để làm axit vô cơ, axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit phosphoric và các axit tương tự có thể được sử dụng. Để làm axit hữu cơ, axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit maleic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit succinic, axit 4-toluensulfonic, axit glutamic, axit aspartic, hoặc các axit tương tự có thể được sử dụng.

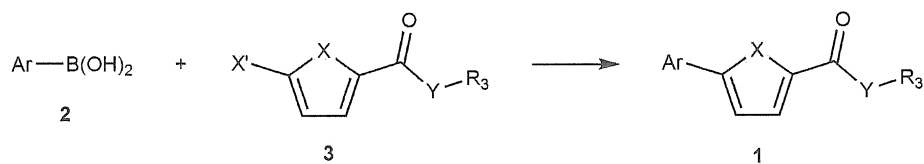
Hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm không chỉ các muối được dùng của nó, mà cả các chất đồng phân đối ảnh, solvat và hydrat mà có thể được điều chế từ đó. Các chất đồng phân đối ảnh, solvat và hydrat của hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 có thể được điều chế từ hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng kết tinh hoặc ở dạng không kết tinh, và khi hợp chất có Công thức hóa học 1 được điều chế ở dạng kết tinh, nó có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc solvat hóa. Theo sáng chế, hợp chất có Công thức hóa học 1 có thể không chỉ bao gồm hydrat tỷ lệ, mà còn bao gồm hợp chất chứa lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có Công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat tỷ lệ và solvat không tỷ lệ.

Ngoài ra, theo sáng chế, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 có thể được điều chế bằng phương pháp như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 1 dưới

đây:

[Sơ đồ phản ứng 1]



trong Sơ đồ phản ứng 1, X, Y, Ar, R₁, R₂, và R₃ là như được định nghĩa trên đây, và X' là halogen, tốt hơn nữa là brom hoặc clo.

Phản ứng trên đây là phản ứng liên hợp Suzuki, và nhóm phản ứng đối với phản ứng liên hợp Suzuki có thể được thay đổi. Ngoài ra, phản ứng tốt hơn là được tiến hành trong sự có mặt của chất xúc tác paladi. Ngoài ra, tỷ lệ mol phản ứng của hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 2 và hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 3 tốt hơn là bằng 10:1 đến 1:10. Ngoài ra, phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 200°C, và phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 10 giờ. Sau phản ứng, quy trình tinh chế có thể được bao gồm nếu cần. Phương pháp điều chế trên đây có thể được thể hiện nhiều hơn trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả dưới đây.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến quá trình tự thực, chứa hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó có thể làm tăng hoạt tính của quá trình tự thực, và do đó có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến sự điều hòa quá trình tự thực. Ví dụ về bệnh có liên quan đến sự điều hòa quá trình tự thực bao gồm các bệnh chuyển hóa như bệnh gan, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường, và bệnh xơ động mạch, bệnh não thoái hóa như bệnh thoái hóa điểm vàng có liên quan đến tuổi tác, bệnh sa sút trí tuệ, và bệnh Parkinson, xơ hóa phổi và bệnh viêm ruột, v.v.. Ngoài ra, ví dụ về bệnh gan bao gồm xơ hóa gan, xơ gan, viêm gan, bệnh gan do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu, hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ngăn ngừa” chỉ hoạt động

bất kỳ để làm chậm hoặc ức chế sự xuất hiện, lan rộng hoặc tái diễn của các bệnh liên quan đến quá trình tự thực bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ “điều trị” chỉ hoạt động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi triệu chứng của các bệnh nêu trên để trở nên tốt hơn bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các loại để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo thực hành dược chuẩn. Các chế phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng ngoài thành phần hoạt tính. Chất mang thích hợp bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, isopropyl myristat và các chất mang tương tự. Chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng trong bào chế các dung dịch tiêm. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế trong thuốc mỡ hoặc kem để sử dụng tại chỗ.

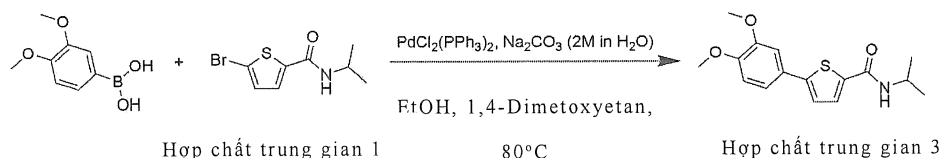
Liều được ưu tiên của hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được thay đổi theo tình trạng sức khỏe và cân nặng của bệnh nhân, mức độ trầm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian sử dụng, nhưng nó có thể được chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được sử dụng hằng ngày với liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (thể trọng), và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (thể trọng). Việc sử dụng có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc trong các liều chia nhỏ mỗi ngày thông qua đường dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Tùy thuộc vào phương pháp sử dụng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 60% theo khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, động vật trong nhà và người, thông qua các đường dùng khác nhau. Việc sử dụng có thể được tiến hành thông qua tất cả các phương pháp có thể có, ví dụ,

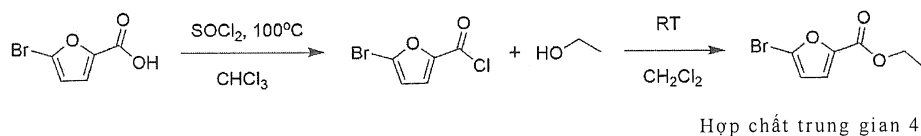
suất: 66,70%).

Ví dụ điều chế 3: Điều chế hợp chất trung gian 3



5-brom-N-isopropylthiophen-2-carboxamit (Hợp chất trung gian 1, 2,015 mmol), dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 2M (0,64 mL, 1,29 mmol) và diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (22,6 mg, 0,032 mmol) được bổ sung vào 1,2-dimetoxyetan (3 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Axit (3,4-Dimetoxyphenyl)boronic (3,022 mmol) được hòa tan trong etanol (3 mL) và sau đó được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ, và được chiết hai lần bằng diclometan. Dung dịch đã được chiết được loại nước bằng magie sulfat khan, và dung môi hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (n-Hx:EtOAc = 3:1) và sau đó được làm khô bằng bơm chân không để thu được hợp chất trung gian 3 dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất: 66,70%).

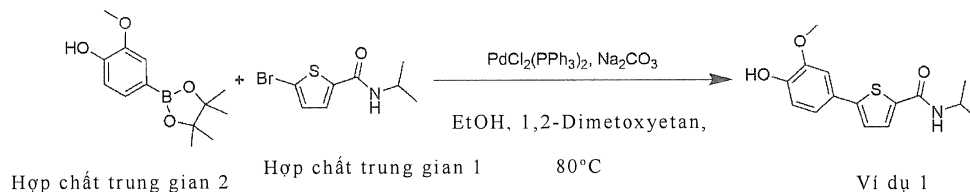
Ví dụ điều chế 4: Điều chế hợp chất trung gian 4



Thionyl clorua (1,14 mL, 15,7 mmol) và axit 5-bromofuran-2-carboxylic (5,24 mmol) được bổ sung vào cloroform (30 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Dung môi hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và rượu etylic (15 mL) được bổ sung vào diclometan (15 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (n-Hx:EtOAc = 5:1), và sau đó được làm khô bằng bơm chân không để thu được hợp chất trung gian 4 dưới dạng dầu (hiệu suất: 95,1%).

Ví dụ

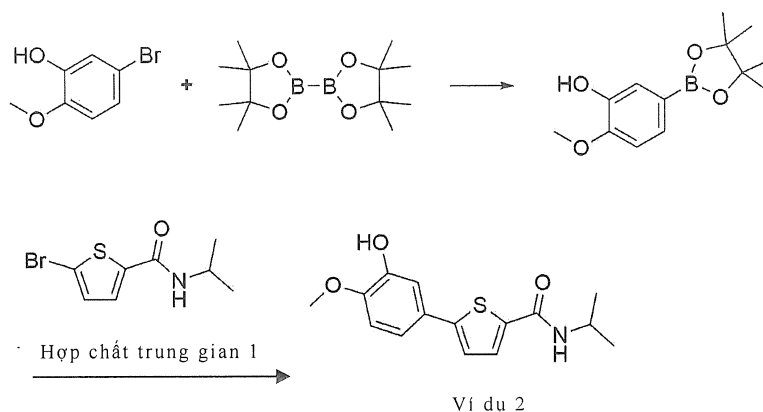
Ví dụ 1: Điều chế 5-(4-hydroxy-3-metoxiphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 72,83%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng Hợp chất trung gian 2 được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl) boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,11 - 7,10 (m, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,16 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

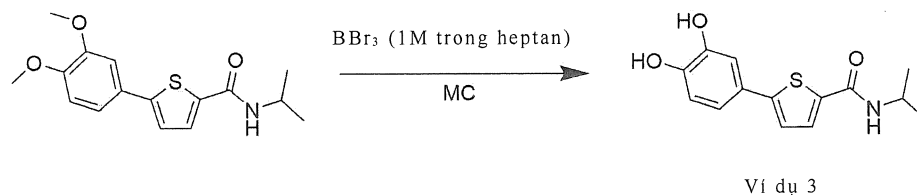
Ví dụ 2: Điều chế 5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 36,96%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 2 và 3, ngoại trừ rằng 5-brom-2-methoxyphenol được sử dụng thay cho 4-brom-2-methoxyphenol.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,12 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,16 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

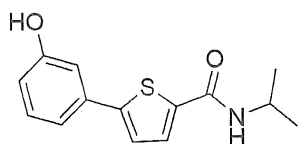
Ví dụ 3: Điều chế 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid (100 mg, 0,327 mmol) được đặt trong bình đáy tròn dung tích 50,0 ml, và sau khi thay thế argon, diclometan (3,46 ml) và dung dịch bo tribromua heptan nồng độ 1M (3,93 ml) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 30 giờ, metanol được bổ sung để kết thúc phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sau đó, nó được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10% MeOH trong MC), và sau đó được làm khô bằng bơm chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất: 20,05%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 2H), 8,16 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 6,79 - 6,76 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H) 1,16 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

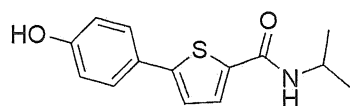
Ví dụ 4: Điều chế 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 57,90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3-hydroxyphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

Ví dụ 5: Điều chế 5-(4-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid

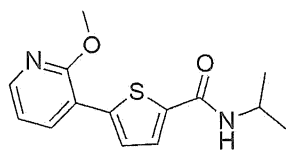


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 11,80%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-hydroxyphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$

Hz), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

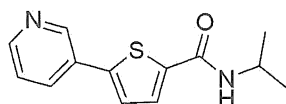
Ví dụ 6: Điều chế N-isopropyl-5-(2-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 46,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimetoxypheyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 4H) 1,17 (d, 6H, $J = 9,2$ Hz).

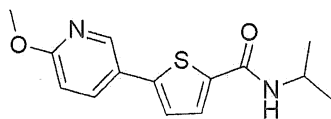
Ví dụ 7: Điều chế N-isopropyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 64,52%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit pyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimetoxypheyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,56 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,48 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz)

Ví dụ 8: Điều chế N-isopropyl-5-(6-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit

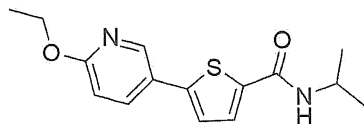


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 72,83%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimetoxypheyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J_a = 8,8$ Hz $J_b = 2,4$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J =$

4,0 Hz), 6,91 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz)

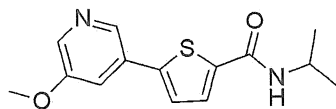
Ví dụ 9: Điều chế 5-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 51,23%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (6-etoxy-pyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,01 (dd, 1H, $J_a = 8,4$ Hz, $J_b = 2,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,34 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,11-4,03 (m, 1H), 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,18 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz)

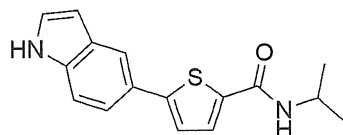
Ví dụ 10: Điều chế N-isopropyl-5-(5-methoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 75,10%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (5-methoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,65 (s, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Ví dụ 11: Điều chế 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit

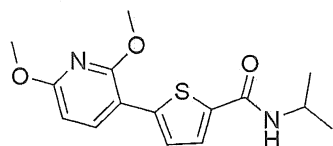


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 44,40%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (1H-indol-5-

yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,69 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 6,46 - 6,45 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

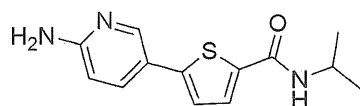
Ví dụ 12: Điều chế 5-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 50,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (2,6-dimethoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,09-4,00 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, $J = 8,8$ Hz)

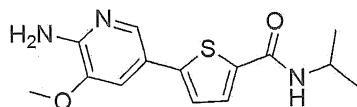
Ví dụ 13: Điều chế 5-(6-aminopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 52,80%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (6-aminopyridin-3-yl) boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (dd, 1H, $J_a = 3,6$ Hz, $J_b = 0,8$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, $J = 8,0$ Hz)

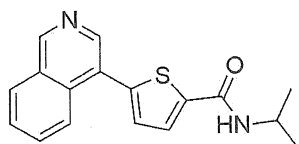
Ví dụ 14: Điều chế 5-(6-amino-5-methoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 64,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (6-amino-5-metoxypyridin-3-yl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,161 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,27 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,08 (s, 2H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,164 (d, 6H, $J = 8,8$ Hz)

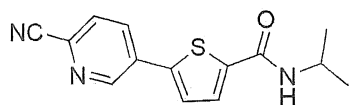
Ví dụ 15: Điều chế N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)thiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 54,80%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit isoquinolin-4-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

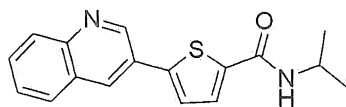
Ví dụ 16: Điều chế 5-(6-xyanopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit 6-xyanopyridin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 - 9,13 (m, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,86 (s, 2H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

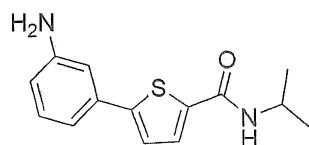
Ví dụ 17: Điều chế N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)thiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 62,40%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit quinolin-3-ylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

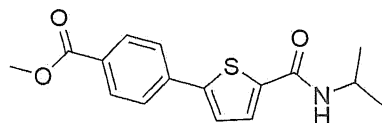
Ví dụ 18: Điều chế 5-(3-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 24,20%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3-aminophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

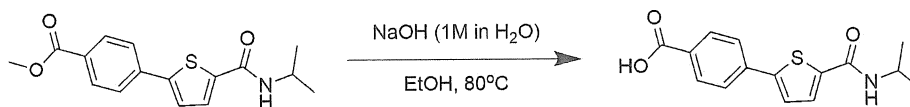
Ví dụ 19: Điều chế methyl 4-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoat



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 11,90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-(methoxycarbonyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,03 - 7,99 (m, 2H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

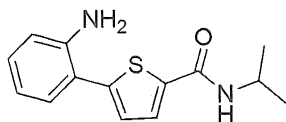
Ví dụ 20: Điều chế axit 4-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoic



Metyl 4-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoat (100,0 mg, 0,342 mmol) được bổ sung vào dung dịch nước natri hydroxit nồng độ 1M (3,0 ml) và ethanol (3,0 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Nhiệt độ phản ứng được làm giảm xuống nhiệt độ trong phòng, và dung dịch axit clohydric 5% được bổ sung cho đến khi đạt được pH 2. Huyền phù đã tạo thành được lọc bằng cách sử dụng thiết bị lọc, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (n-Hx:EtOAc = 3:1), và sau đó được làm khô bằng bơm chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 29,40%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,84 - 7,81 (m, 3H), 7,67 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

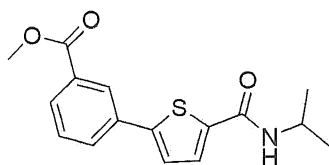
Ví dụ 21: Điều chế 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 3,73%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (2-aminophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 1,17 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 22: Điều chế metyl 3-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoat

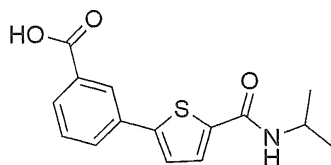


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 22,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu

trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3-(methoxycarbonyl)phenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

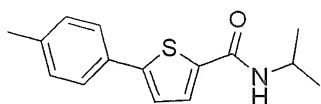
Ví dụ 23: Điều chế axit 3-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 14,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ 20, ngoại trừ rằng methyl 3-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoat được sử dụng thay cho methyl 4-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,20 (s, 1H), 7,93 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

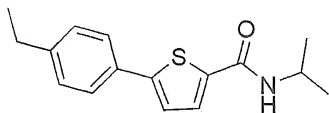
Ví dụ 24: Điều chế N-isopropyl-5-p-tolylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 64,90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit p-tolylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

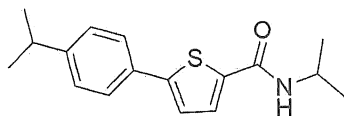
Ví dụ 25: Điều chế 5-(4-etylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 24,20%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-ethylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 9H).

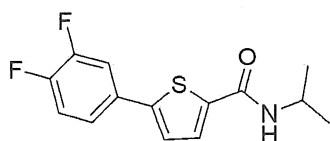
Ví dụ 26: Điều chế N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)thiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 25,30%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-isopropylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 1,21 (m, 12H).

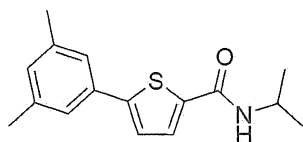
Ví dụ 27: Điều chế 5-(3,4-difluorophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 36,40%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3,4-difluorophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

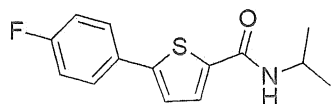
Ví dụ 28: Điều chế 5-(3,5-dimethylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 21,90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3,5-dimethylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,31 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

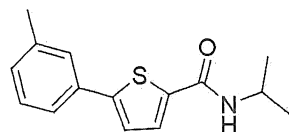
Ví dụ 29: Điều chế 5-(4-fluorophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 48,20%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-fluorophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,79 - 7,75 (m, 3H), 7,51 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,30 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

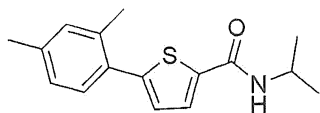
Ví dụ 30: Điều chế N-isopropyl-5-m-tolylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 77,10%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit m-tolylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,489 - 7,532 (m, 3H), 7,33 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,024 - 4,109 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz)

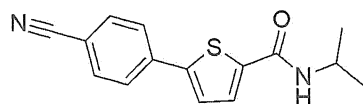
Ví dụ 31: Điều chế 5-(2,4-dimethylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 45,90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (2,4-dimethylphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 4,0$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,17 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz).

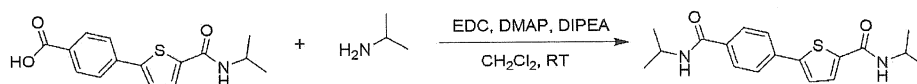
Ví dụ 32: Điều chế 5-(4-cyanothiophen-2-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamid



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 39,70%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit 4-cyanothiophenylboronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimethoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,90 (s, 4H), 7,83 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

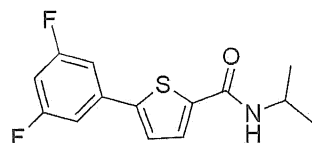
Ví dụ 33: Điều chế N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoyl)phenyl)thiophen-2-carboxamid



Isopropylamin (5,5 mmol), axit 4-(5-(isopropylcarbamoyl)thiophen-2-yl)benzoic (Ví dụ 20, 1,1 mmol), EDC (1,43 mmol), DMAP (1,43 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (DIPEA; 5,5 mmol) được bổ sung vào diclometan (20 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Dung môi hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (n-Hx:EtOAc = 5:1), và sau đó được tái kết tinh bằng cách sử dụng diclometan và hexan. Sản phẩm được làm khô bằng bơm chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất: 4,12%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 - 8,27 (m, 2H), 7,91 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,81 - 7,78 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 1,17 (d, 12H, J = 6,4 Hz).

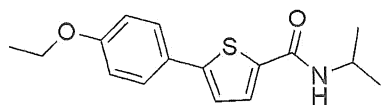
Ví dụ 34: Điều chế 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 30,00%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (3,5-diflophenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimetoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

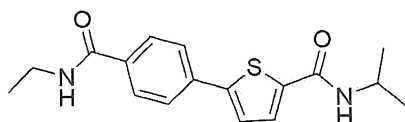
Ví dụ 35: Điều chế 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng axit (4-etoxyphenyl)boronic được sử dụng thay cho axit (3,4-dimetoxyphenyl)boronic.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 22,0 Hz), 4,10 - 4,02 (m, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 9,2 Hz), 1,17 (d, 6H, J = 8,8 Hz)

Ví dụ 36: Điều chế 5-(4-(etylcarbamoil)phenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit

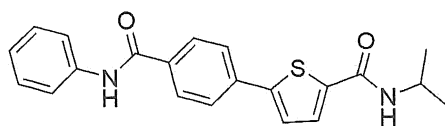


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 11,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo cách giống như trong Ví dụ 33, ngoại trừ rằng etylamin hydroclorua được

sử dụng thay cho isopropylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (t, 1H, $J = 5,45$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 7,71$ Hz), 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,78 - 7,74 (m, 3H), 7,61 (d, 1H, $J = 3,94$ Hz), 4,03 (dq, 1H $J = 6,50, 13,09$ Hz), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 1,15 (d, 6H, $J = 6,60$ Hz), 1,11 (t, 3H, $J = 7,21$ Hz)

Ví dụ 37: Điều chế N-isopropyl-5-(4-(phenylcarbamoyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit

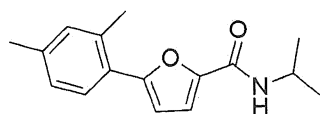


Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 38,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt theo cách giống như trong Ví dụ 33, ngoại trừ rằng anilin được sử dụng thay cho isopropylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, $J = 7,71$ Hz), 8,04 (d, 2H, $J = 8,52$ Hz), 7,89 - 7,79 (m, 5H), 7,69 (d, 1H, $J = 3,95$ Hz), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 1,19 (d, 6H, $J = 6,61$ Hz)

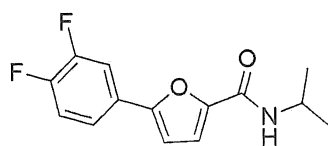
Trong các Ví dụ 38 đến 91 sau, các hợp chất tương ứng được điều chế theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng các nguyên liệu khởi đầu được thay đổi theo cấu trúc của các hợp chất tương ứng cần được điều chế.

Ví dụ 38: Điều chế 5-(2,4-dimethylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



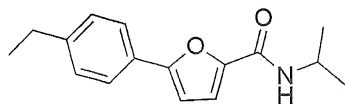
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 7,79 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 6,76 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 8,8$ Hz)

Ví dụ 39: Điều chế 5-(3,4-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



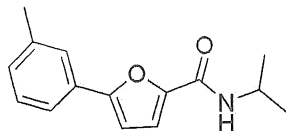
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 1,12 (d, 6H, J = 8,8 Hz)

Ví dụ 40: Điều chế 5-(4-etylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



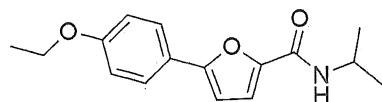
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,23 - 1,18 (m, 9H)

Ví dụ 41: Điều chế N-isopropyl-5-m-tolylfuran-2-carboxamit



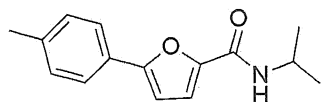
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 42: Điều chế 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



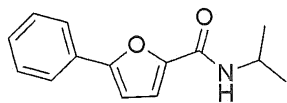
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 3,6 Hz), 1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 43: Điều chế N-isopropyl-5-p-tolylfuran-2-carboxamit



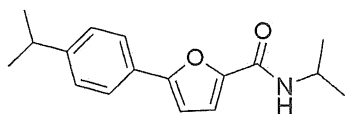
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 44: Điều chế N-isopropyl-5-phenylfuran-2-carboxamit



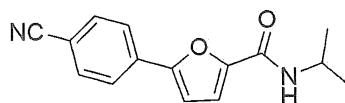
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,16 - 7,15 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 45: Điều chế N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)furan-2-carboxamit



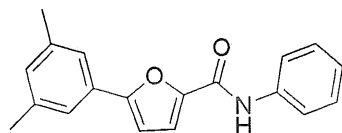
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,19 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 46: Điều chế 5-(4-cyanophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



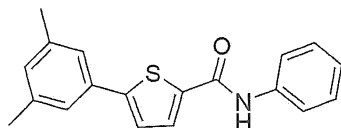
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 47: Điều chế 5-(3,5-dimethylphenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit



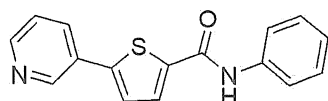
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,59 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 7,04 - 7,03 (m, 1H), 2,35 (d, J = 0,5 Hz, 6H)

Ví dụ 48: Điều chế 5-(3,5-dimethylphenyl)-N-phenylthiophen-2-carboxamit



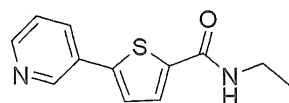
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,03 (d, 2H, $J = 4,2$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,37 (t, 4H, $J = 7,8$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,036 (s, 1H), 2,33 (s, 6H)

Ví dụ 49: Điều chế N-phenyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



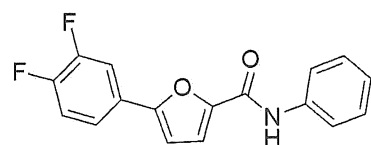
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 7,76 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz)

Ví dụ 50: Điều chế N-ethyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



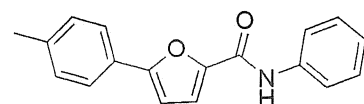
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz), 8,57 - 8,54 (m, 2H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

Ví dụ 51: Điều chế 5-(3,4-diflophenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit



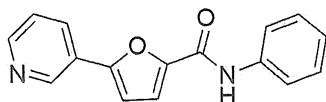
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,15 (ddd, $J = 11,8, 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,6, 1,1$ Hz, 2H), 7,60 (dt, $J = 10,5, 8,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H)

Ví dụ 52: Điều chế N-phenyl-5-p-tolylfuran-2-carboxamit



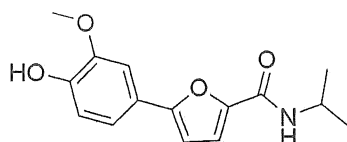
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 2,36 (s, 3H)

Ví dụ 53: Điều chế N-phenyl-5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



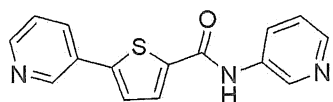
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,25 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H)

Ví dụ 54: Điều chế 5-(4-hydroxy-3-metoxypheyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



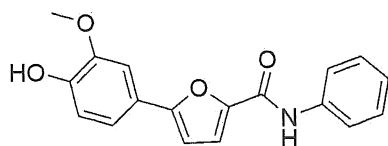
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 55: Điều chế N,5-di(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



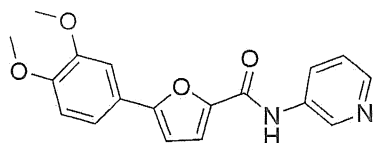
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 9,00 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,92 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,58 (dd, 1H, J = 1,5 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 1,3 Hz), 8,19 - 8,12 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,41 (q, 1H, J = 4,8 Hz)

Ví dụ 56: Điều chế 5-(4-hydroxy-3-metoxypheyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit



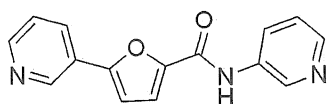
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,7$, 1,1 Hz, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 5H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)

Ví dụ 57: Điều chế 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



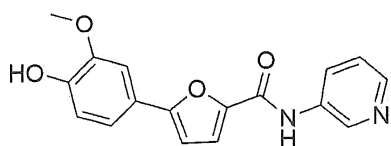
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 3,85 (d, 6H, $J = 15,0$ Hz)

Ví dụ 58: Điều chế N,5-di(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



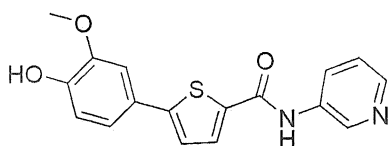
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (t, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,94 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,62 - 8,59 (m, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 2H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 4H)

Ví dụ 59: Điều chế 5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



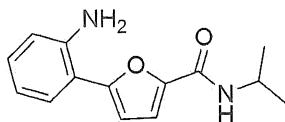
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,16 - 8,15 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 4H), 7,02 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,89 (s, 3H)

Ví dụ 60: Điều chế 5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit



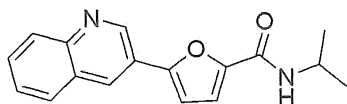
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H)

Ví dụ 61: Điều chế 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



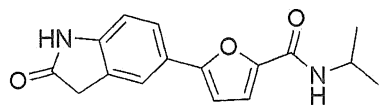
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,66 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 62: Điều chế N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)furan-2-carboxamit



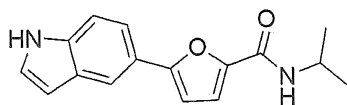
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 2H), 7,79 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 1,13, 6,99, 8,11 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 63: Điều chế N-isopropyl-5-(2-oxoindolin-5-yl)furan-2-carboxamit



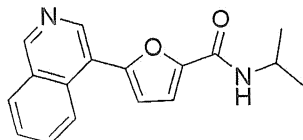
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 64: Điều chế 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



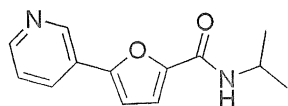
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 - 6,51 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 65: Điều chế N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)furan-2-carboxamit



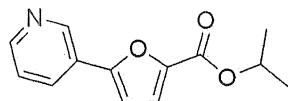
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 66: Điều chế N-isopropyl-5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



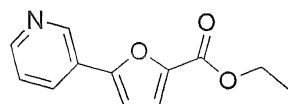
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,57 - 8,55 (m, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, J = 6,6 Hz)

Ví dụ 67: Điều chế isopropyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat



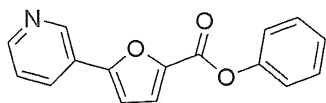
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,62 - 8,61 (m, 1H), 8,18 - 8,17 (m, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 3H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 1,34 (d, 6H, J = 6,3 Hz)

Ví dụ 68: Điều chế etyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat



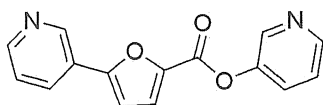
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 69: Điều chế phenyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat



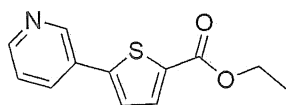
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,62 - 8,61 (m, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 4H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, $J = 3,9\text{Hz}$)

Ví dụ 70: Điều chế pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat



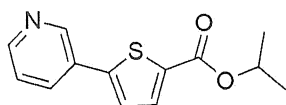
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,07 - 9,06 (m, 1H), 8,60 - 8,54 (m, 3H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 3,7\text{ Hz}$, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 3,7\text{ Hz}$, 1H)

Ví dụ 71: Điều chế ethyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat



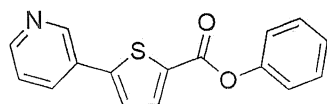
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 - 9,00 (m, 1H), 8,61 - 8,59 (m, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,85 - 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 4,32 (q, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,32 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$)

Ví dụ 72: Điều chế isopropyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat



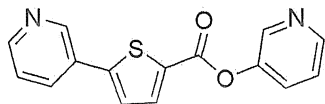
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 - 8,99 (m, 1H), 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 1,32 (d, 6H, $J = 6,3\text{ Hz}$)

Ví dụ 73: Điều chế phenyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat



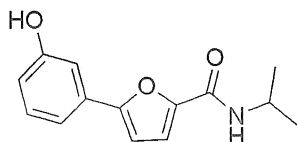
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,96 - 8,95 (m, 1H), 8,63 - 8,61 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 4H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H)

Ví dụ 74: Điều chế pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat



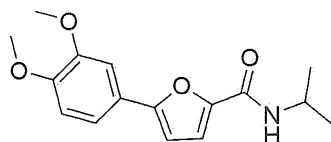
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 - 9,07 (m, 1H), 8,65 - 8,61 (m, 2H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,13 - 8,12 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H)

Ví dụ 75: Điều chế 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



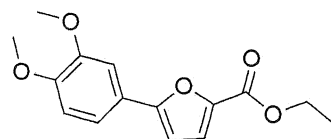
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,14 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 6,98 (m, 1H), 6,79 - 6,76 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 1,18 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz)

Ví dụ 76: Điều chế 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,48 (q, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,83 (d, 6H, $J = 12,6$ Hz), 1,19 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz)

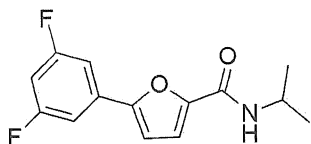
Ví dụ 77: Điều chế ethyl 5-(3,4-dimethoxyphenyl)furan-2-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất: 48,3%) thu được dưới dạng dầu màu nâu vàng nhạt theo cách giống như trong Ví dụ điều chế 3, ngoại trừ rằng Hợp chất trung gian 4 được sử dụng thay cho 5-brom-N-isopropylthiophen-2-carboxamit.

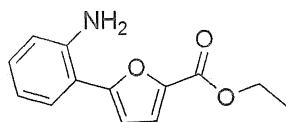
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,83 (d, 6H, $J = 10,5$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J = 10,5$ Hz)

Ví dụ 78: Điều chế 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



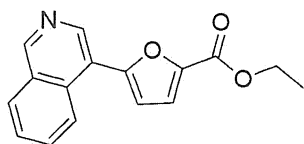
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 4,18 - 4,07 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)

Ví dụ 79: Điều chế etyl 5-(2-aminophenyl)furan-2-carboxylat



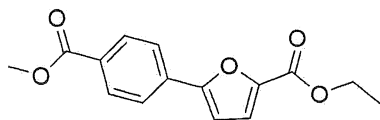
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (q, 1H, $J = 0$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,5 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,83 (q, 1H, $J = 0$ Hz), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,31 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz)

Ví dụ 80: Điều chế etyl 5-(isoquinolin-4-yl)furan-2-carboxylat



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (d, 1H, $J = 0$ Hz), 8,87 (s, 1H), 8,44 (q, 1H, $J = 0$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,36 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz)

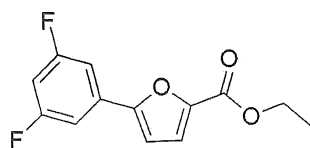
Ví dụ 81: Điều chế etyl 5-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)furan-2-carboxylat



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08-7,95 (m, 4H), 7,45 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 4,34 (q, 2H, $J = 6$ Hz), 3,89 (d, 3H, $J = 3$ Hz), 1,33 (t, 3H, $J =$

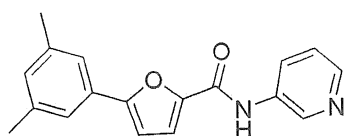
7,5 Hz)

Ví dụ 82: Điều chế ethyl 5-(3,5-diflophenyl)furan-2-carboxylat



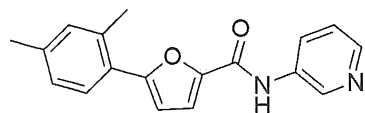
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55-7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 3Hz), 7,38 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,35-7,28 (m, 1H), 4,33 (q, 2H, J = 6 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,5 Hz)

Ví dụ 83: Điều chế 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



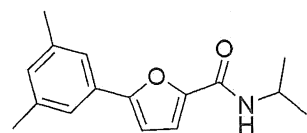
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 3 Hz), 8,34 (q, 1H, J = 0 Hz), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,59 (t, 2H, J = 0 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,05 (s, 1H), 2,36 (d, 6H, J = 0 Hz)

Ví dụ 84: Điều chế 5-(2,4-dimetylphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



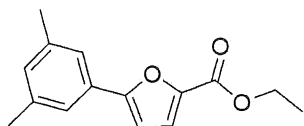
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J = 0 Hz), 8,33 (q, 1H, J = 3 Hz), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 3 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

Ví dụ 85: Điều chế 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



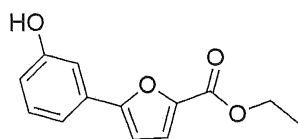
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 2H), 4,20 - 3,99 (m, 1H), 2,33 (d, J = 0,5 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Ví dụ 86: Điều chế ethyl 5-(3,5-dimethylphenyl)furan-2-carboxylat



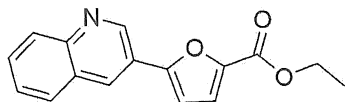
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 6H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 87: Điều chế ethyl 5-(3-hydroxyphenyl)furan-2-carboxylat



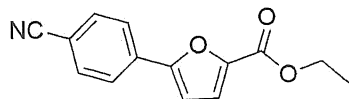
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 88: Điều chế ethyl 5-(quinolin-3-yl)furan-2-carboxylat



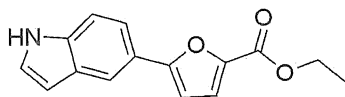
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 89: Điều chế ethyl 5-(4-cyanophenyl)furan-2-carboxylat



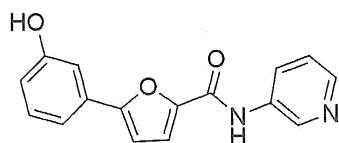
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 - 7,94 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 90: Điều chế ethyl 5-(1H-indol-5-yl)furan-2-carboxylat



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

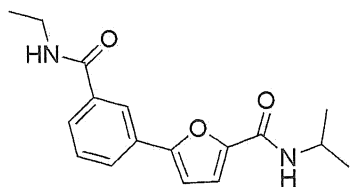
Ví dụ 91: Điều chế 5-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H)

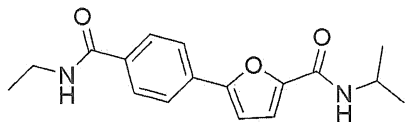
Trong các Ví dụ 92 đến 94 sau, các hợp chất tương ứng được điều chế theo cách giống như trong Ví dụ 33, ngoại trừ rằng các nguyên liệu khởi đầu được thay đổi theo cấu trúc của các hợp chất tương ứng cần được điều chế.

Ví dụ 92: Điều chế 5-(3-(ethylcarbamoyl)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



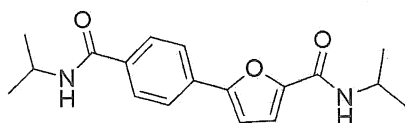
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 2H), 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 9H)

Ví dụ 93: Điều chế 5-(4-(ethylcarbamoyl)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,06 - 7,89 (m, 4H), 7,20 (q, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 9H)

Ví dụ 94: Điều chế N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoyl)phenyl)furan-2-carboxamit



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,29 - 8,26 (m, 2H), 8,02 - 7,88 (m, 4H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 1,21 - 1,17 (m, 12H)

Ví dụ so sánh

Hợp chất (5-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit) được liệt kê trong Ví dụ 1 của công bố patent Hàn Quốc số 10-2017-0022790 được sử dụng làm ví dụ so sánh.

Ví dụ thử nghiệm 1: Tác dụng hoạt hóa quá trình tự thực

1) Phương pháp hoạt hóa quá trình tự thực

Mức độ hoạt hóa quá trình tự thực của mỗi hợp chất được đánh giá bằng cách so sánh mức độ sản xuất LC3-II trong các tế bào Hep3B.

Cụ thể, tế bào gan Hep3B của người được nuôi cấy trong môi trường DMEM ở nhiệt độ 37°C dưới môi trường khí 5% CO_2 . Các tế bào tương ứng được phân phối vào đĩa có 6 lỗ ở mật độ 5×10^5 tế bào/lỗ. Các tế bào này lần lượt được xử lý bằng DMSO, hợp chất được điều chế trong các Ví dụ được mô tả trên đây, và hợp chất của Ví dụ so sánh, và sau đó được xử lý trong môi trường DMEM ở nhiệt độ 37°C dưới môi trường khí 5% CO_2 trong 12 giờ để kích thích quá trình tự thực. Sau đó, các tế bào Hep3B được làm tan bằng đệm chiết chứa dung dịch hỗn hợp chất ức chế proteaza (dung dịch PBS chứa 0,5% Triton X-100, 1 mM Na_3VO_4 , v.v.), và sau đó quá trình phân đoạn ADN được thực hiện bằng khuấy âm. Lượng protein được xác định bằng

albumin huyết thanh bò làm chuẩn protein sử dụng bột kit thử nghiệm protein SMART™ BCA Protein Assay từ iNtRON Biotechnology. Sau khi điện di 10~ 50 µg protein tế bào tổng cộng trong 8~12% (khối lượng/thể tích) gel polyacrylamit chứa 0,1% SDS, các protein có mặt trong gel được chuyển đến màng PVDF bằng kỹ thuật thấm tách điện. Sau đó, để phong bế liên kết không đặc hiệu, màng PVDF được đặt trong dung dịch TBS-tween (nước muối đệm tris-tween, Sigma Co.) chứa 5% sữa khô không béo và được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thiết bị lọc được đặt trong dung dịch TBS-tween chứa kháng thể đặc hiệu chống lại protein LC3 (Cell Signaling), được để yên ở nhiệt độ 4°C trong 12 giờ, và sau đó được dán nhãn bằng kháng thể thứ cấp đã được dán nhãn bằng HRP (Horseradish Peroxidase, Sigma Co., Cat No. P0889). Sau đó, các băng được xác định bằng cách sử dụng ECL (Enhanced Chemiluminescence, Thermo Scientific, Cat No. 34080).

2) Kết quả xác định sự hoạt hóa quá trình tự thực

Việc kích thích quá trình tự thực có thể được xác nhận bằng sự tăng phân tử LC3-II đặc hiệu. Tiền chất LC3 thường được phân tán trong bào chất, được phân cắt theo cách phân giải protein, và có mặt ở dạng LC3-I. Khi quá trình tự thực được hoạt hóa, glyxin đầu tận C được cải biến để tạo thành LC3-II, phân tử này di chuyển đến thể tự thực và được phân bố ở dạng điểm.

Kết quả xác định được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Lượng LC3-II gia tăng bởi việc điều trị bằng hợp chất được định lượng bằng cách xác định mật độ của băng, và sau đó được so sánh với lượng LC3-II gia tăng bởi việc điều trị bằng hợp chất của Ví dụ so sánh, và giá trị so sánh được thể hiện trong Bảng 1. Tức là, trường hợp có cùng khả năng kích thích quá trình tự thực như hợp chất của Ví dụ so sánh được biểu diễn bằng giá trị bằng 1; trường hợp có khả năng kích thích quá trình tự thực tốt hơn so với hợp chất của Ví dụ so sánh được biểu diễn bằng giá trị lớn hơn 1; và trường hợp có khả năng kích thích quá trình tự thực yếu hơn so với hợp chất của Ví dụ so sánh được biểu diễn bởi giá trị nhỏ hơn 1.

Bảng 1

Ví dụ số	Khả năng kích thích quá trình tự thực	Ví dụ số	Khả năng kích thích quá trình tự thực
----------	---------------------------------------	----------	---------------------------------------

Ví dụ 1	1,48	Ví dụ 31	1,49
Ví dụ 2	1,38	Ví dụ 48	1,46
Ví dụ 4	1,16	Ví dụ 49	1,51
Ví dụ 5	1,80	Ví dụ 58	1,10
Ví dụ 7	1,24	Ví dụ 65	1,66
Ví dụ 11	2,13	Ví dụ 72	1,08
Ví dụ 12	1,19	Ví dụ 85	1,09
Ví dụ 14	1,13	Ví dụ 88	1,02
Ví dụ 15	1,50	Ví dụ 89	1,64
Ví dụ 17	1,99	Ví dụ 91	1,33
Ví dụ 18	1,13	Ví dụ 92	1,41
Ví dụ 27	1,01	Ví dụ 93	1,19
Ví dụ 28	1,60	Ví dụ 94	1,17
Ví dụ 30	1,02	Ví dụ so sánh	1,00

Như được thể hiện trong Bảng 1 trên đây, có thể xác nhận được bởi sự gia tăng LC3-II rằng các tế bào Hep3B kích thích quá trình tự thực bởi việc điều trị bằng hợp chất của Ví dụ so sánh được dùng làm chất đối chứng. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế cho thấy sự gia tăng LC3-II so với hợp chất của Ví dụ so sánh. Do đó, có thể thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có khả năng kích thích quá trình tự thực tuyệt vời.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác nhận công hiệu chống viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ hóa gan và xơ gan

Để xác nhận công hiệu của hợp chất theo sáng chế đối với viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và xơ hóa gan, các thử nghiệm ở động vật được tiến hành.

Cụ thể, đối với 48 con chuột từ 6 đến 9 tuần tuổi được kích thích mắc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (8 con cho mỗi ví dụ thử nghiệm dưới đây), hợp chất của Ví dụ 1 được chia thành các nhóm liều thấp, trung bình và cao cùng với chất dẫn thuốc (10% HPbCD trong dung dịch CMC 0,5%), và được dùng qua đường miệng hai lần một ngày.

Để làm nhóm so sánh, 4 con chuột bình thường không được điều trị cho đến 9 tuần tuổi. Để làm đối chứng dương, đối với 8 con chuột từ 6 đến 9 tuần tuổi được kích thích mắc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, telmisartan, một chất trị liệu chứng tăng huyết áp, và axit obeticholic (OCA) hiện đang được phát triển làm chất trị liệu của NASH lần lượt được sử dụng qua đường miệng một lần một ngày với liều 10 mg/ kg, 30 mg/kg. Để làm đối chứng âm, đối với 8 con chuột từ 6 đến 9 tuần tuổi được kích

thích mắc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, chỉ 10 mL/kg của chất dẫn thuốc HPbCD 10% trong dung dịch CMC 0,5% được dùng qua đường miệng hai lần một ngày.

Sau đó, mức độ của bệnh thoái hóa mỡ, viêm và phình căng được xác định đối với gan của các động vật thử nghiệm 9 tuần tuổi bằng cách sử dụng phép nhuộm màu HE, và diện tích xơ hóa được quan sát và được xác định bằng cách sử dụng phép nhuộm màu đỏ Sirius. Các kết quả được tính điểm bằng cách sử dụng Thử nghiệm đa so sánh Bonferroni (Bonferroni Multiple Comparison Test), và được thể hiện trên FIG. 1 và 2.

FIG. 1 là đồ thị thể hiện điểm số hoạt tính bệnh gan nhiễm mỡ không phải do rượu (NAFLD) được tính toán từ điểm số kết hợp của bệnh thoái hóa mỡ, viêm và phình căng ở gan của các động vật thử nghiệm. Như được thể hiện trên FIG. 1, có thể xác nhận được rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đáng kể để làm thuyên giảm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu theo cách phụ thuộc liều lượng. FIG. 2 là đồ thị thể hiện diện tích xơ hóa bằng cách nhuộm màu mức độ xơ hóa đối với gan của các động vật thử nghiệm. Đã xác nhận được rằng các con chuột sử dụng hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ngăn chặn xơ hóa phụ thuộc vào liều lượng của dẫn xuất đã đề cập trên đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

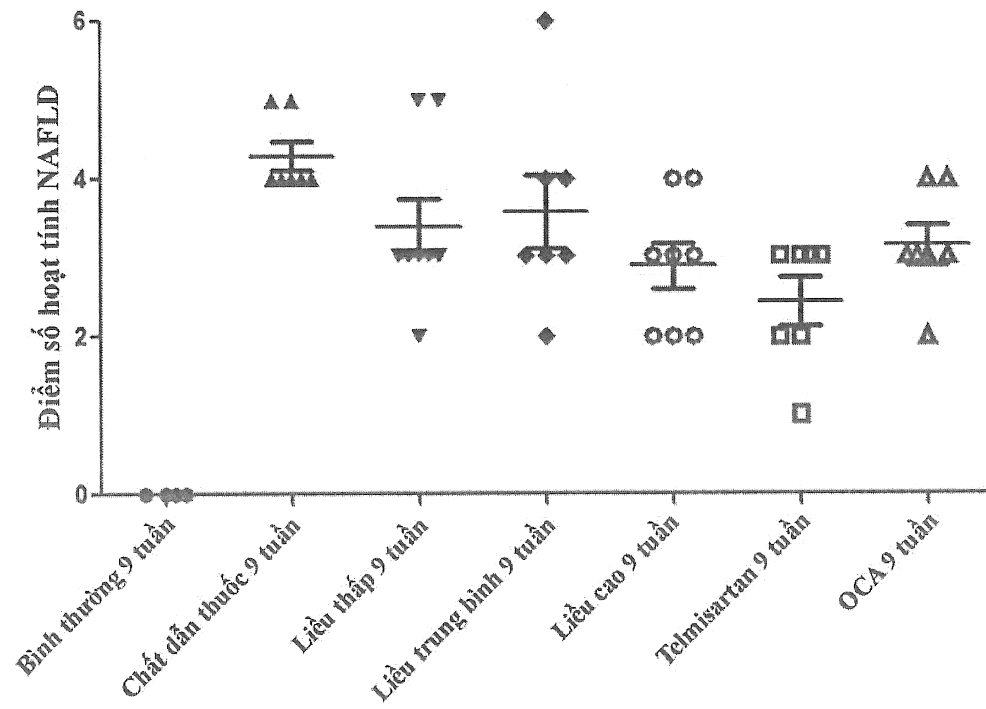
- 1) 5-(4-hydroxy-3-metoxypheyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 2) 5-(3-hydroxy-4-metoxypheyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 3) 5-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 4) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 5) 5-(4-hydroxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 6) N-isopropyl-5-(2-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 7) N-isopropyl-5-(6-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 8) 5-(6-etoxy-pyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 9) N-isopropyl-5-(5-metoxypyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 10) 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 11) 5-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 12) 5-(6-aminopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 13) 5-(6-amino-5-metoxypyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 14) N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 15) 5-(6-xyanopyridin-3-yl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 16) N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 17) 5-(3-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 18) metyl 4-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoat,
- 19) axit 4-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoic,
- 20) 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 21) metyl 3-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoat,
- 22) axit 3-(5-(isopropylcarbamoil)thiophen-2-yl)benzoic,
- 23) N-isopropyl-5-p-tolylthiophen-2-carboxamit,

- 24) 5-(4-ethylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 25) N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 26) 5-(3,4-diflophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 27) 5-(3,5-dimethylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 28) N-isopropyl-5-m-tolylthiophen-2-carboxamit,
- 29) 5-(2,4-dimethylphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 30) 5-(4-xyanophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 31) N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 32) 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 33) 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 34) 5-(4-(ethylcarbamoyl)phenyl)-N-isopropylthiophen-2-carboxamit,
- 35) N-isopropyl-5-(4-(phenylcarbamoyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit,
- 36) 5-(2,4-dimethylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 37) 5-(3,4-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 38) 5-(4-ethylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 39) N-isopropyl-5-m-tolylfuran-2-carboxamit,
- 40) 5-(4-etoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 41) N-isopropyl-5-p-tolylfuran-2-carboxamit,
- 42) N-isopropyl-5-(4-isopropylphenyl)furan-2-carboxamit,
- 43) 5-(4-xyanophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 44) N-etyl-5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 45) 5-(3,4-diflophenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit,
- 46) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 47) N,5-di(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 48) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-phenylfuran-2-carboxamit,

- 49) N,5-di(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 50) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 51) 5-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxamit,
- 52) 5-(2-aminophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 53) N-isopropyl-5-(quinolin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 54) N-isopropyl-5-(2-oxoindolin-5-yl)furan-2-carboxamit,
- 55) 5-(1H-indol-5-yl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 56) N-isopropyl-5-(isoquinolin-4-yl)furan-2-carboxamit,
- 57) N-isopropyl-5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 58) isopropyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 59) phenyl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 60) pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxylat,
- 61) isopropyl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 62) pyridin-3-yl 5-(pyridin-3-yl)thiophen-2-carboxylat,
- 63) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 64) 5-(3,5-diflophenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 65) 5-(3,5-dimetylphenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 66) 5-(3-hydroxyphenyl)-N-(pyridin-3-yl)furan-2-carboxamit,
- 67) 5-(3-(etylcarbamoil)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit,
- 68) 5-(4-(etylcarbamoil)phenyl)-N-isopropylfuran-2-carboxamit, và
- 69) N-isopropyl-5-(4-(isopropylcarbamoil)phenyl)furan-2-carboxamit.

1/1

[FIG. 1]



[FIG. 2]

