



(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)



1-0041460

(51)^{2020.01} C07D 403/14; A61K 31/506; A61P
43/00; C07D 401/14; A61K 31/4439;
A61P 3/10

(13) B

(21) 1-2020-05628

(22) 03/04/2019

(86) PCT/JP2019/014721 03/04/2019

(87) WO 2019/194207 A1 10/10/2019

(30) 2018-072557 04/04/2018 JP

(45) 25/10/2024 439

(43) 25/03/2021 396

(73) JAPAN TOBACCO INC. (JP)

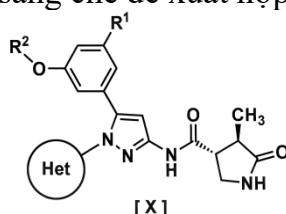
1-1, Toranomom 4-chome, Minato-ku, Tokyo 105-6927 Japan

(72) MIURA, Tomoya (JP); HIRASHIMA, Shintaro (JP); MANABE, Tomoyuki (JP);
IIDA, Tetsuya (JP); SAKURAI, Kentaro (JP).

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

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL ĐƯỢC THỂ BẰNG HETEROARYL, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC NGĂN NGỪA HOẶC ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol được thể bằng heteroaryl hoặc muối dược dụng của nó mà có hoạt tính ức chế SGLT1 và hữu ích làm thuốc và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức [X]:



trong đó R¹ là hydro hoặc halogen, R² là C₁₋₆ alkyl hoặc halo-C₁₋₆ alkyl, vòng Het là pyridyl được thể hoặc pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl tùy ý được thể, hoặc muối dược dụng của nó và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol được thế bằng heteroaryl hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế SGLT1, dược phẩm chứa hợp chất này, và việc sử dụng của nó trong y dược.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

SGLT1, tức là, kênh đồng vận chuyển natri-glucoza 1, được biết là góp phần lớn vào việc hấp thụ glucoza và galactoza trong ruột non. Được báo cáo rằng các bệnh nhân thiếu hụt SGLT1 người gây ra tình trạng kém hấp thụ glucoza-galactoza. Ngoài ra, xác nhận được rằng sự biểu hiện của SGLT1 trong ruột non tăng lên ở bệnh nhân bị đái tháo đường và được cho rằng tình trạng hấp thụ đường tăng ở bệnh nhân bị đái tháo đường là do sự biểu hiện cao của SGLT1 trong ruột non gây ra.

Trên cơ sở kiến thức này, chế phẩm ức chế SGLT1 được mong đợi là có thể bình thường hóa mức đường huyết bằng cách ngăn chặn sự hấp thụ glucoza trong ruột non. Do đó, chế phẩm ức chế SGLT1, được xem là có hiệu quả chống lại bệnh đái tháo đường và các biến chứng đái tháo đường liên quan đến sự tăng đường huyết. Nó cũng được xem là có hiệu quả chống lại bệnh béo phì bằng cách ức chế dòng glucoza vào cơ thể (Tài liệu phi sáng chế 1 và 2).

Voglibose, tên chung, là thuốc được phê duyệt để sản xuất và tiêu thụ theo Điều 14 của Luật dược phẩm Nhật bản (Phê duyệt số: 21600AMZ00368). Voglibose cải thiện đường huyết vượt quá sau khi ăn bằng cách ức chế disacaridaza, α -glucosidaza, làm thoái hóa disacarit có trong niêm mạc ruột thành monosacarit và ức chế hoặc trì hoãn quá trình tiêu hóa và hấp thụ cacbohydrat trong đường ruột. Tác dụng dược lý này được biết là có hiệu quả

chống lại sự khởi phát muộn của bệnh đái tháo đường typ 2 khi khả năng dung nạp đường bị suy giảm.

Trên cơ sở kiến thức này, việc ức chế hấp thụ đường qua ruột non bằng chế phẩm ức chế SGLT1 và nhờ đó cải thiện đường huyết sau khi ăn được xem là có hiệu quả chống lại sự khởi phát muộn của bệnh đái tháo đường typ 2 khi khả năng dung nạp đường bị suy giảm.

Sự biểu hiện của SGLT1 được xác nhận trong các tế bào cơ tim. Đã biết rằng GLUT1 (chất vận chuyển glucoza loại 1) và GLUT4 (chất vận chuyển glucoza loại 4) thường có vai trò trong việc hấp thụ glucoza vào các tế bào cơ tim và vai trò của SGLT1 bị giảm. Tuy nhiên, sự biểu hiện của SGLT1 được cảm ứng trong cơ tim của chuột mà tại đó đưa vào các gen đột biến của PRKAG2 (tiểu đơn vị gamma 2 của AMPK (AMP-protein kinaza hoạt tính)) là gen gây ra bệnh cơ tim phì đại theo rãnh (bệnh cơ tim loại tích tụ glycogen), hoặc những con chuột mà đang được xử lý tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim, và SGLT1 được báo cáo là góp phần vào việc hấp thụ glucoza đến các tế bào cơ tim trong những bệnh lý này. Glucoza được kết hợp bởi SGLT1 được cho là được tích lũy hoặc chuyển hóa quá mức trong các tế bào cơ tim và làm suy yếu tế bào. Được báo cáo trên mẫu chuột trước đây rằng sự tích tụ glycogen trong cơ tim thực sự bị ức chế khi điều trị bằng chất ức chế SGLT không chọn lọc, phlorizin.

Dựa trên những kiến thức này, chế phẩm ức chế SGLT1 được cho là có hiệu quả chống lại bệnh cơ tim phì đại và bệnh tim do thiếu máu cục bộ bằng cách ức chế sự hấp thụ quá mức glucoza vào các tế bào cơ tim (Tài liệu phi sáng chế 3 và 4).

SGLT1 được ổn định trong các tế bào ung thư nhờ các thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, tức là các protein bề mặt trên nhiều loại tế bào ung thư. Được biết rằng các chất vận chuyển glucoza, axit lactic, và axit amino, v.v. được tham gia vào việc cung cấp dinh dưỡng cho các tế bào ung thư, và đặc biệt là, liên

quan đến sự vận chuyển glucoza, SGLT1 và GLUT1 liên tục cung cấp glucoza đến các tế bào ung thư. Khi glucoza không được cung cấp trong một khoảng thời gian dài, các tế bào bị phá hủy bằng cách tự tiêu.

Dựa trên những kiến thức này, chế phẩm ức chế SGLT1 được cho là ức chế sự cung cấp glucoza đến các tế bào ung thư và thể hiện hoạt tính chống ung thư (Tài liệu phi sáng chế 5 và 6).

Do cacbohydrat bị suy biến thành các monosacarit trong đường tiêu hóa trong khi ăn uống và được hấp thụ ở đường tiêu hóa trên, nên nhiều loại đường không bao giờ đến đường tiêu hóa dưới. Tuy nhiên, khi các thuốc mà trì hoãn hoặc ức chế sự hấp thụ glucoza được sử dụng, hoặc một lượng lớn polysacarit bền vững được tiêu hóa, sau đó đường chưa được tiêu hóa được giữ lại trong đường tiêu hóa dưới và đường chưa được tiêu hóa được giữ lại trong đường tiêu hóa dưới này gây ra bệnh tiêu chảy thẩm thấu.

Chế phẩm ức chế SGLT1 ức chế sự hấp thụ glucoza và làm tăng lượng monosacarit trong đường tiêu hóa dưới. Chế phẩm ức chế SGLT1, do đó, được tin là có hiệu quả chống lại tình trạng táo bón.

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282(2):G241-8

[Tài liệu phi sáng chế 2] Nature. 1991; 350(6316):354-6

[Tài liệu phi sáng chế 3] J Mol Cell Cardiol. 2010; 49(4):683-92

[Tài liệu phi sáng chế 4] Cardiovasc Res. 2009; 84(1):111-8

[Tài liệu phi sáng chế 5] Cancer Cell. 2008, 13: 385-93

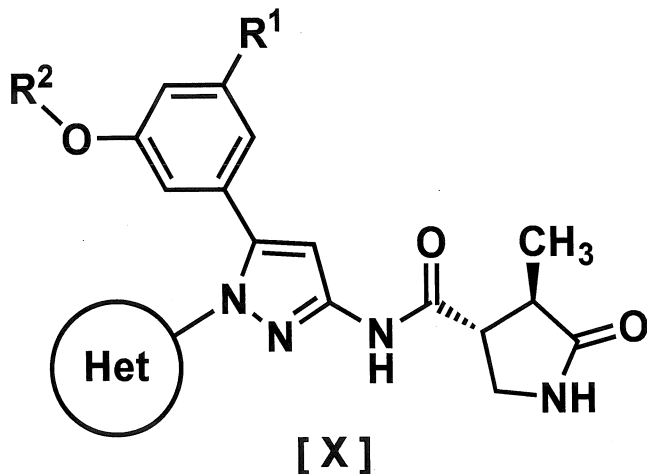
[Tài liệu phi sáng chế 6] Pharmacol Ther. 2009, 121: 29-40

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất pyrazol được thế bằng heteroaryl mà có hoạt tính ức chế SGLT1 và hữu ích làm thuốc hoặc muối được dụng của nó; được phẩm chứa hợp chất này; và việc sử dụng của nó trong y dược.

Sau khi nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã tìm thấy hợp chất pyrazol cụ thể được thể bằng heteroaryl và hoàn thành sáng chế.

Theo một phương án, hợp chất có công thức [X]:



trong đó R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là C_{1-6} alkyl hoặc halo- C_{1-6} alkyl;

Vòng Het là:

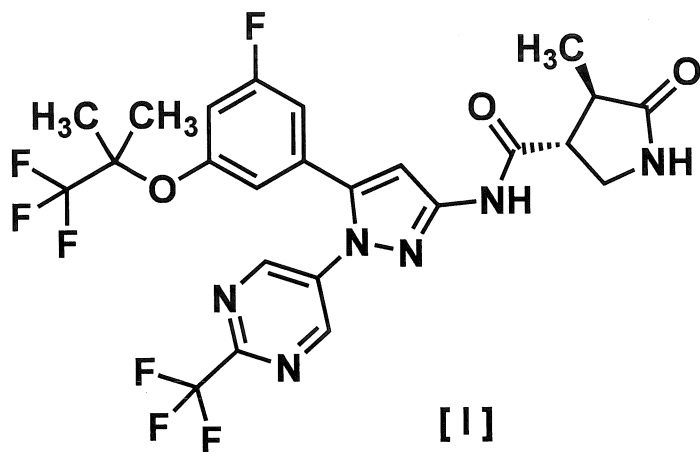
- (1) pyridyl được thế bằng R^3 ; hoặc
- (2) pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, tùy ý được thế bằng R^4 ;

R^3 là xyano, halogen, hoặc halo- C_{1-3} alkyl;

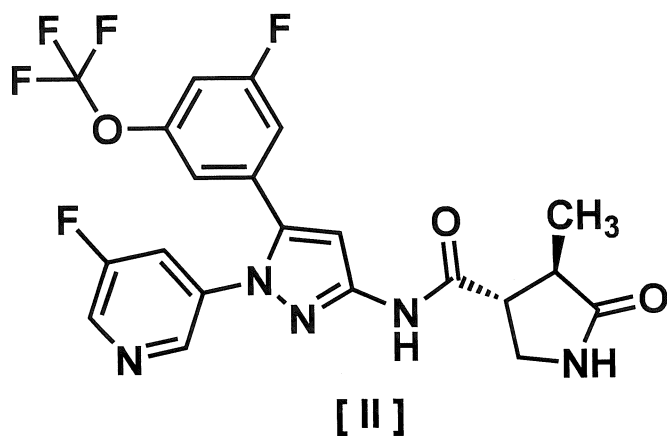
R^4 là halogen, hydroxy, C_{1-3} alkyl, halo- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc - $N(R^5)(R^6)$; và

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc muối được dụng của nó, và việc sử dụng của nó trong y dược được đề xuất.

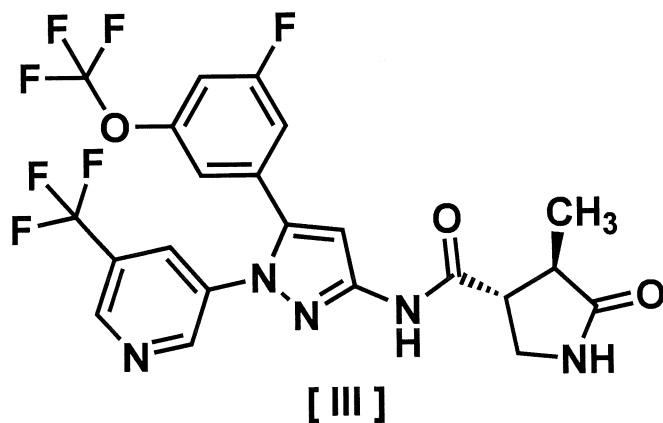
Theo một phương án khác, hợp chất có công thức [I] hoặc muối được dụng của nó và việc sử dụng của nó trong y dược được đề xuất.



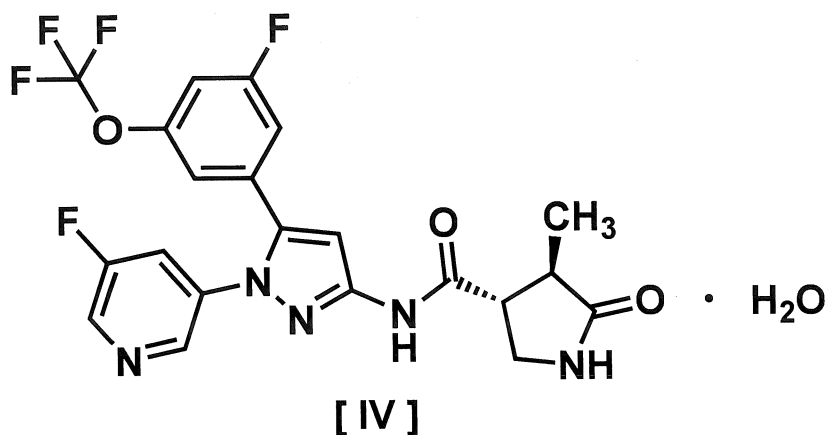
Theo một phương án khác, hợp chất có công thức [II] hoặc muối được dùng của nó và việc sử dụng của nó trong y dược được đề xuất.



Theo một phương án khác, hợp chất có công thức [III] hoặc muối được dùng của nó và việc sử dụng của nó trong y dược được đề xuất.



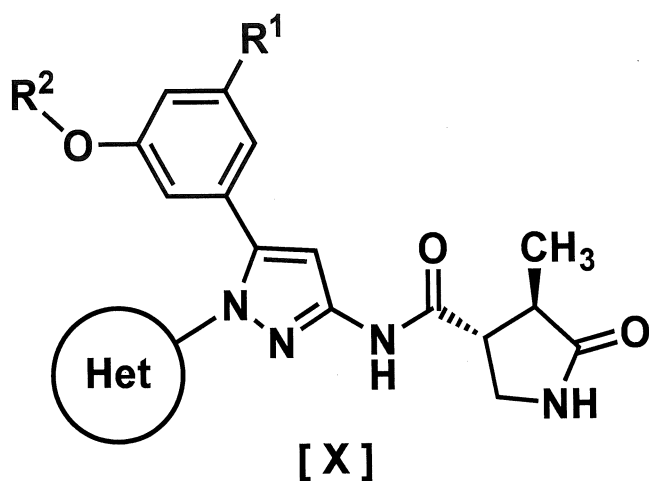
Theo một phương án khác, hợp chất có công thức [IV] hoặc muối được dùng của nó và việc sử dụng của nó trong y dược được đề xuất.



Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bao gồm các phương án được mô tả dưới đây.

Mục 1. Hợp chất có công thức [X]:



trong đó R¹ là hydro hoặc halogen;

R² là C₁₋₆ alkyl hoặc halo-C₁₋₆ alkyl;

Vòng Het là:

- (1) pyridyl được thế bằng R³; hoặc
- (2) pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, tùy ý được thế bằng R⁴;

R³ là xyano, halogen, hoặc halo-C₁₋₃ alkyl;

R⁴ là halogen, hydroxy, C₁₋₃ alkyl, halo-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, hoặc -N(R⁵)(R⁶);

và

mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là hydro hoặc C₁₋₃ alkyl, hoặc muối được dựng của nó.

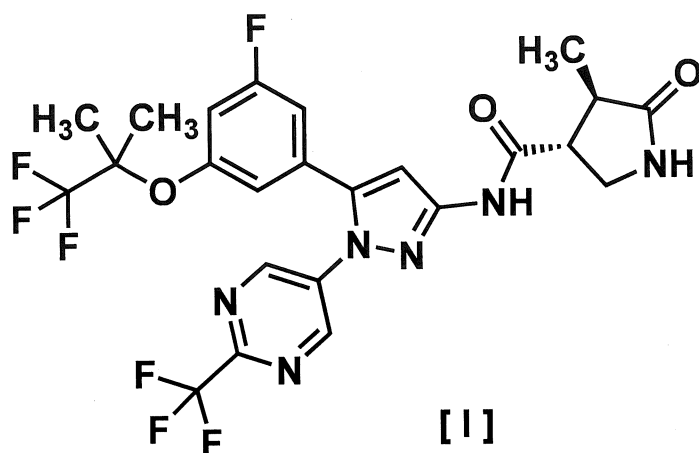
Mục 2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 1, trong đó R^1 là halogen.

Mục 3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 1 hoặc 2, trong đó R^2 là halo- C_{1-6} alkyl.

Mục 4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó vòng Het là pyridyl được thế bằng R^3 .

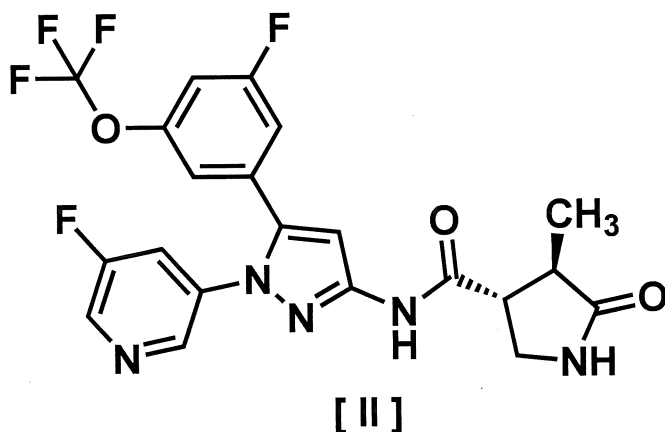
Mục 5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó vòng Het là pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, tùy ý được thế bằng R^4 .

Mục 6. Hợp chất có công thức [I]:



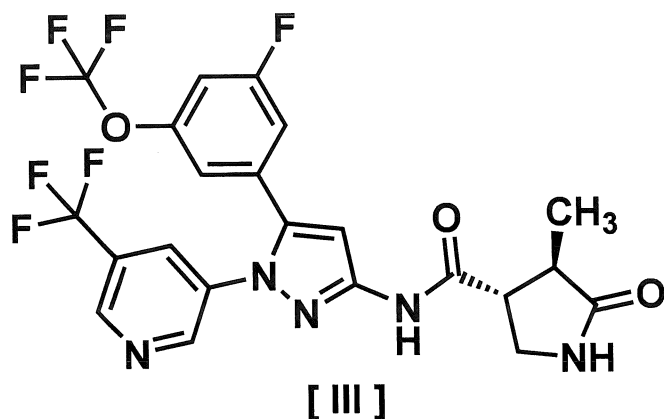
hoặc muối được dụng của nó.

Mục 7. Hợp chất có công thức [II]:



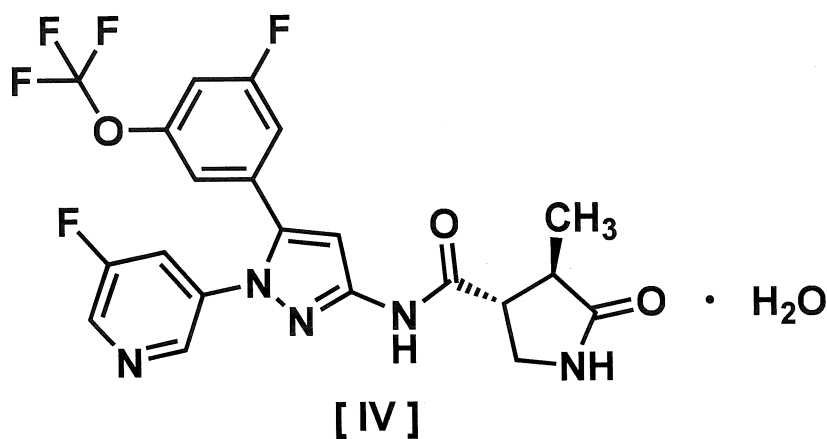
hoặc muối được dụng của nó.

Mục 8. Hợp chất có công thức [III]:



hoặc muối dược dụng của nó.

Mục 9. Hợp chất có công thức [IV]:



hoặc muối dược dụng của nó.

Mục 10. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 và chất mang dược dụng.

Mục 11. Chế phẩm ức chế SGLT1 bao gồm hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9.

Mục 12. Thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9.

Mục 13. Thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh theo mục 12, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

Mục 14. Phương pháp ức chế SGLT1 bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 cho động vật có vú.

Mục 15. Phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 cho động vật có vú.

Mục 16. Phương pháp theo mục 15, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

Mục 17. Sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 để sản xuất chế phẩm ức chế SGLT1.

Mục 18. Sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 để sản xuất thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường.

Mục 19. Sử dụng theo mục 18, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

Mục 20. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 dùng để ức chế SGLT1.

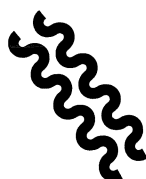
Mục 21. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9 dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường.

Mục 22. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 21, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

Mục 23. Gói thương mại chứa chế phẩm theo mục 10 và tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm với nó, tờ hướng dẫn sử dụng này thể hiện rằng chế phẩm này có thể hoặc nên được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường.

Mục 24. Kit chứa chế phẩm theo mục 10 và tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm với nó, tờ hướng dẫn sử dụng này thể hiện rằng chế phẩm này có thể hoặc nên được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh đái tháo đường.

Đường lượn sóng kép như dưới đây:



trong cấu trúc một phần thể hiện vị trí liên kết của cấu trúc.

Thuật ngữ “halogen” bao gồm flo, clo, bromo, và iodo.

Thuật ngữ “C₁₋₃ alkyl” nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Nhóm “C₁₋₃ alkyl” bao gồm metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm “C₁₋₆ alkyl” bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, và n-hexyl.

Thuật ngữ “halo-C₁₋₃ alkyl” nghĩa là nhóm “C₁₋₃ alkyl” được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm thuật ngữ “halogen”. Nhóm “halo-C₁₋₃ alkyl” bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 1,1-diflopropyl, và 3,3,3-triflopropyl.

Thuật ngữ “flo-C₁₋₃ alkyl” nghĩa là nhóm “C₁₋₃ alkyl” được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo. Nhóm “flo-C₁₋₃ alkyl” bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3-flopropyl, 1,1-diflopropyl, và 3,3,3-triflopropyl.

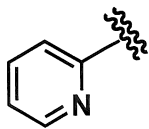
Thuật ngữ “halo-C₁₋₆ alkyl” nghĩa là nhóm “C₁₋₆ alkyl” được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm thuật ngữ “halogen”. Nhóm “halo-C₁₋₆ alkyl” bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3-flopropyl, 3-clopropyl, 1,1-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 4,4,4-triflobutyl, 5,5,5-triflopentyl, và 6,6,6-triflohexyl.

Thuật ngữ “flo-C₁₋₆ alkyl” nghĩa là nhóm “C₁₋₆ alkyl” được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo. Nhóm “flo-C₁₋₆ alkyl” bao gồm, ví dụ, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3-flopropyl, 1,1-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 4,4,4-triflobutyl, 5,5,5-triflopentyl, và 6,6,6-triflohexyl.

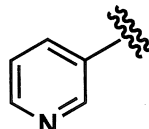
Thuật ngữ “C₁₋₃ alkoxy” nghĩa là nhóm trong đó nhóm “C₁₋₃ alkyl” liên kết với

nguyên tử oxy. Nhóm “C₁₋₃ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, và isopropoxy.

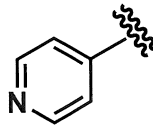
Thuật ngữ “pyridyl” nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:



[P1-1]

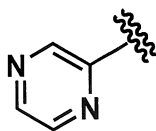


[P1-2]



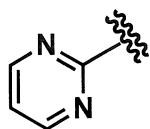
[P1-3]

Thuật ngữ “pyrazinyl” nghĩa là nhóm sau:

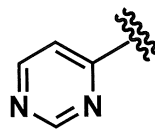


[P2-1]

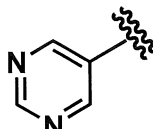
Thuật ngữ “pyrimidinyl” nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:



[P3-1]

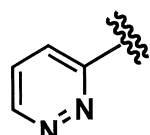


[P3-2]

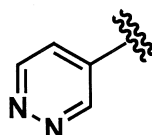


[P3-3]

Thuật ngữ “pyridazinyl” nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:

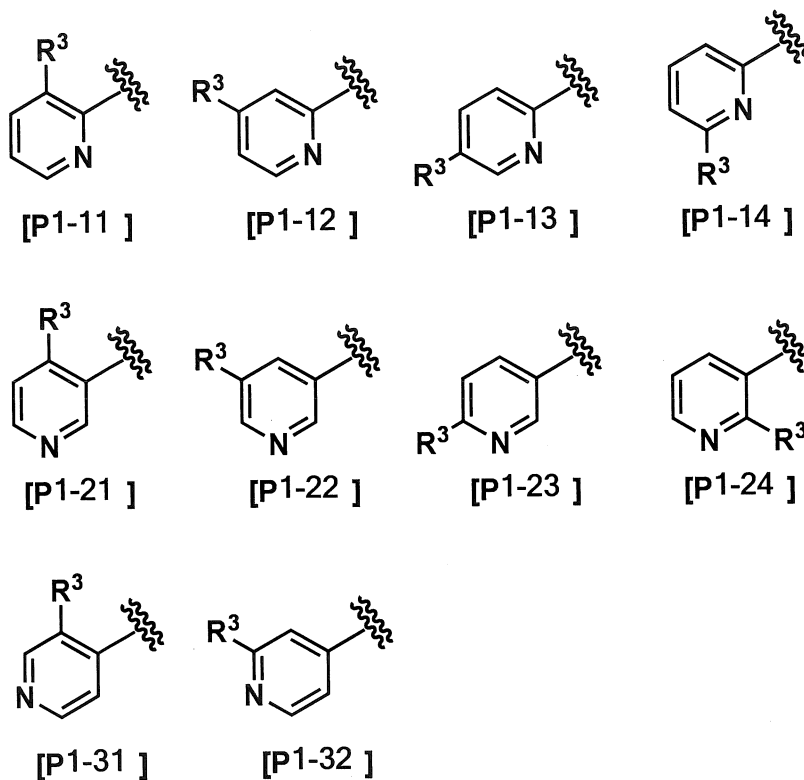


[P4-1]



[P4-2]

Thuật ngữ “được thế” bao gồm bất kỳ sự thay thế nào chấp nhận được về mặt hóa học. Ví dụ, cụm “pyridyl được thế bằng R³” nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm sau:



Các phương án của mỗi phần tử thế của hợp chất có công thức [X] được mô tả dưới đây, nhưng mỗi phần tử thế của hợp chất có công thức [X] không bị giới hạn ở các phương án này. Hợp chất có công thức [X] bao gồm tổ hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều phương án hoặc thành phần tùy ý được chọn từ các phương án và thành phần trong mỗi phần tử thế.

Theo một phương án, R^1 là hydro hoặc flo. Theo một phương án khác, R^1 là flo.

Theo một phương án, R^2 là halo- C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác, R^2 là flo- C_{1-6} alkyl.

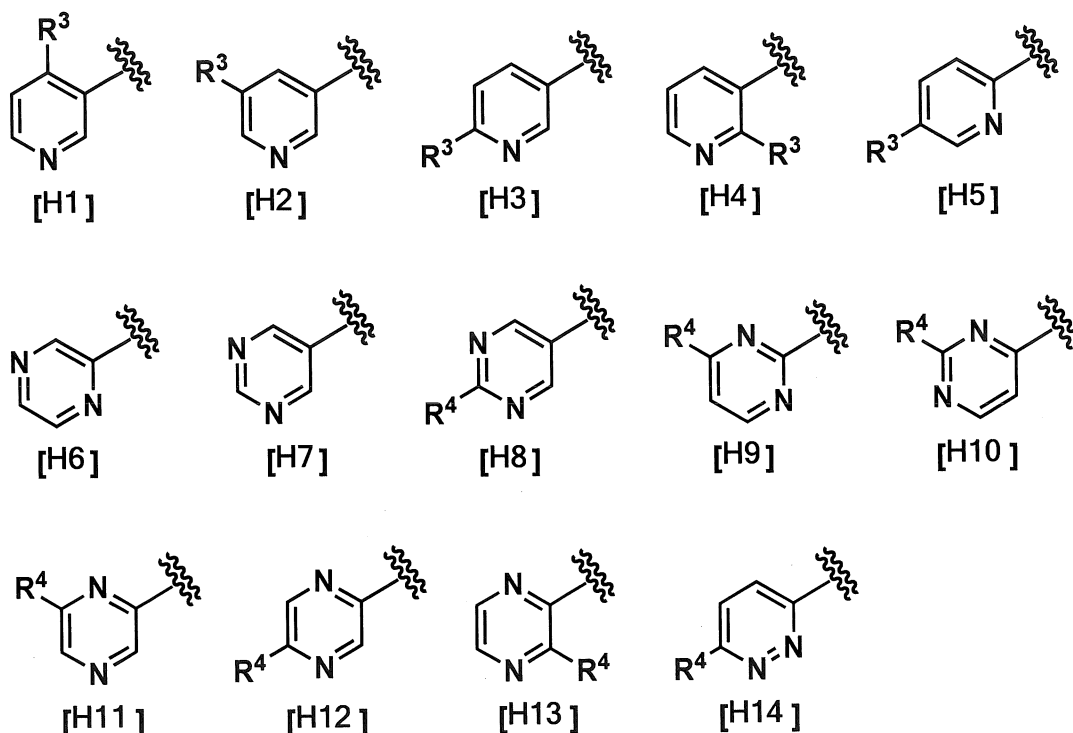
Theo một phương án, vòng Het là:

- (1) pyridyl được thế bằng R^3 ; hoặc
- (2) pyrazinyl hoặc pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng R^4 .

Theo một phương án khác, vòng Het là được chọn từ nhóm bao gồm công thức [H1] đến [H14].

Theo một phương án khác nữa, vòng Het là được chọn từ nhóm bao gồm công thức [H2], [H3], [H5], [H8] đến [H12], và [H14].

Theo một phương án khác nữa, vòng Het là công thức [H2] hoặc [H8].



Theo một phương án, R³ là halogen hoặc halo-C₁₋₃ alkyl. Theo một phương án khác, R³ là flo hoặc flo-C₁₋₃ alkyl.

Theo một phương án, R⁴ là halogen hoặc halo-C₁₋₃ alkyl. Theo một phương án khác, R⁴ là flo-C₁₋₃ alkyl.

Theo một phương án, mỗi R⁵ và R⁶ độc lập là C₁₋₃ alkyl.

Thuật ngữ “muối được dụng” bao gồm muối bất kỳ đã biết trong lĩnh vực mà không có độc tố quá mức. Muối được dụng này bao gồm, đặc biệt là, muối với axit vô cơ, muối với axit hữu cơ, muối với bazơ vô cơ, và muối với bazơ hữu cơ. Nhiều dạng muối được dụng là đã biết trong lĩnh vực và được mô tả trong, ví dụ, các tài liệu sau:

- (a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977),
- (b) Stahl et al., “Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, và Use” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),
- (c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007).

Hợp chất có công thức [X] có thể phản ứng với axit vô cơ, axit hữu cơ, bazơ vô cơ, hoặc bazơ hữu cơ theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để tạo ra muối được dụng tương ứng của nó.

Muối với axit vô cơ như vậy bao gồm muối với axit flohydric, axit clohydric,

axit bromhydric, axit iothydric, axit nitric, axit phosphoric, và axit sulfuric. Muối này tốt hơn là bao gồm muối với axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, và axit bromhydric.

Muối với axit hữu cơ như vậy bao gồm muối với axit axetic, axit adipic, axit alginic, axit 4-aminosalixylic, axit anhydrometylenxitric, axit benzoic, axit benzensulfonic, axit canxi edetat, camphor, axit camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit xitric, axit edetic, axit etan-1,2-disulfonic, axit dodecylsulfuric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glucuronic, axit glucoheptonic, axit glycollylarsanilic, axit hexylresorcinol, axit hydroxynaphthoic, axit 2-hydroxy-1-etansulfonic, axit lactic, axit lactobionic, axit malic, axit maleic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit metylsulfuric, axit metylnitric, axit metylenbis(salicylic axit), galactaric, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 2-naphthoic, axit 1,5-naphtalendisulfonic, axit oleic, axit oxalic, axit pamoic, axit pantothenic, axit pectic, axit picric, axit propionic, axit polygalacturonic, axit salicylic, axit stearic, axit succinic, axit tannic, axit tartaric, axit teoclic, axit thioxyanic, axit trifloaxetic, axit p-toluensulfonic, axit undecanoic, axit aspartic, và axit glutamic. Muối này tốt hơn là bao gồm muối với axit oxalic, axit maleic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit benzoic, axit glucuronic, axit oleic, axit pamoic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit 2-hydroxy-1-etansulfonic.

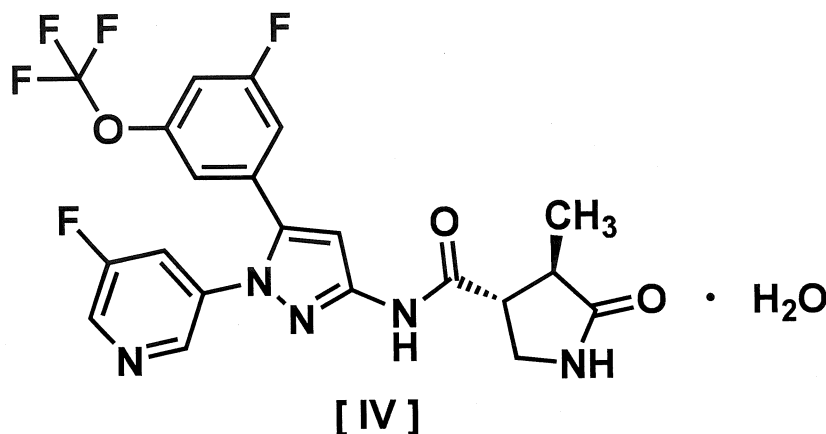
Muối với bazơ vô cơ như vậy bao gồm muối với lithi, natri, kali, magiê, canxi, bari, nhôm, kẽm, bitmut và amoni. Muối này tốt hơn là bao gồm muối với natri, kali, canxi, magiê và kẽm.

Muối với bazơ hữu cơ như vậy bao gồm muối với arecolin, betain, colin, clemizol, etylendiamin, N-metylglucamin, N-benzylphenetylamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, arginin, và lyzin. Muối này tốt hơn là bao gồm muối với tris(hydroxymetyl)metylamin, N-metylglucamin, và lyzin.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở dạng

solvat của nó. Thuật ngữ “solvat” có nghĩa là hợp chất mà phân tử dung môi được kết hợp với hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó, và bao gồm hydrat. Solvat này tốt hơn là solvat được dụng; và bao gồm, ví dụ, hydrat, etanolat, và dimetyl sulfoxit solvat. Cụ thể, solvat này bao gồm hemihydrat, monohydrat, dihydrat, và monoetanolat của hợp chất có công thức [X], [I], [II], hoặc [III]; và monohydrat của muối natri của hợp chất có công thức [X], [I], [II], hoặc [III] và 2/3 etanolat của muối dihydroclorua của nó. Những solvat này có thể thu được theo phương pháp bất kỳ đã biết.

Ví dụ, hợp chất có công thức [II] có thể tồn tại dưới dạng monohydrat như được thể hiện trong công thức [IV] sau:



Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở dạng hỗn biến. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở từng dạng hỗn biến hoặc ở dạng hỗn hợp các chất hỗn biến của nó.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể có liên kết đôi cacbon-cacbon. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở dạng E hoặc Z hoặc ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân E và Z.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể có các chất đồng phân lập thể được công nhận là chất đồng phân cis/trans. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại ở dạng cis hoặc trans, hoặc ở dạng hỗn hợp của chất đồng phân cis và trans.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có thể có một hoặc

nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dựng của nó có thể tồn tại ở dạng đồng phân đối quang đơn hoặc dạng đồng phân không đối quang đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp của đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang của nó.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dựng của nó có thể tồn tại ở dạng atropisome. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dựng của nó có thể tồn tại ở mỗi dạng atropisome hoặc ở dạng hỗn hợp của các atropisome của nó.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dựng của nó có thể đồng thời bao gồm nhiều đặc điểm cấu trúc có nguồn gốc từ các đồng phân ở trên. Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dựng của nó có thể bao gồm các đồng phân ở trên theo tỷ lệ bất kỳ.

Các công thức, cấu trúc hóa học hoặc tên hợp chất được mô tả ở đây mà không chỉ rõ hóa học lập thể bao gồm chất đồng phân bất kỳ nêu trên, trừ khi có quy định khác.

Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp thông thường như phép sắc ký và kết tinh. Mỗi chất đồng phân không đối quang cũng có thể được điều chế từ chất ban đầu đơn lẻ về mặt hóa học lập thể hoặc bằng các phương pháp tổng hợp với các phản ứng chọn lọc lập thể.

Hỗn hợp chất đồng phân đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân đối quang riêng rẽ bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, hỗn hợp chất đồng phân đối quang có thể phản ứng với chất đồng phân đối quang về cơ bản tinh khiết mà được gọi là chất phụ trợ bất đối để tạo thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, sau đó tách khỏi hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng các phương pháp thông thường như kết tinh phân đoạn và phép sắc ký để tạo ra chất đồng phân không đối quang duy nhất với tỉ lệ đồng phân được tăng cao hoặc chất đồng phân không đối quang duy nhất về cơ bản tinh khiết. Sau đó, chất đồng phân không đối quang được tách rời có thể được chuyển hóa thành chất đồng phân đối quang mong

muốn bằng cách loại bỏ chất phụ trợ bất đối được thêm vào trong phản ứng phân cắt.

Hỗn hợp chất đồng phân đối quang cũng có thể được tách trực tiếp thành từng chất đồng phân đối quang bằng phương pháp sắc ký với pha tĩnh bất đối đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, một trong hai chất đối quang cũng có thể thu được từ chất ban đầu hoạt hóa quang học hầu như tinh khiết hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể, tức là, cảm ứng bất đối, đối với chất trung gian prochiral với chất phụ trợ bất đối hoặc chất xúc tác không đối xứng.

Cấu hình tuyệt đối có thể được xác định bằng phương pháp tinh thể hóa tia X đối với các sản phẩm hoặc chất trung gian kết tinh. Các sản phẩm hoặc chất trung gian kết tinh được tạo dẫn xuất bằng chất phản ứng có cấu hình đã biết và tâm bất đối có thể tùy ý được sử dụng để xác định.

Hợp chất có công thức [X] có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị như ^2H , ^3H , ^{14}C , và ^{35}S .

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó tốt hơn là hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó mà hầu như tinh khiết, và tốt hơn nữa là hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có độ tinh khiết từ 80% hoặc lớn hơn.

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế SGLT1, và do đó có thể hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau có thể mong đợi được cải thiện bằng cách điều chỉnh hoạt tính SGLT1, ví dụ, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường typ 1 và bệnh đái tháo đường typ 2), bệnh béo phì, biến chứng của bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh võng mạc, bệnh thận, và bệnh thần kinh, mà được biết đến là bệnh lý vi mạch; và bệnh mạch máu não, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, và bệnh xơ cứng động mạch chi dưới, mà được biết đến là bệnh lý liên quan đến các mạch máu lớn), bệnh cơ tim phì đại, bệnh tim thiếu máu cục bộ, ung thư và táo bón.

Thuật ngữ “ức chế SGLT1” có nghĩa là chức năng của SGLT1 bị ức chế để làm biến mất hoặc giảm hoạt tính của nó; và, ví dụ, nó có nghĩa là chức năng của SGLT1

bị ức chế theo ví dụ thử nghiệm 1 dưới đây. Thuật ngữ “ức chế SGLT1” tốt hơn là có nghĩa là “ức chế SGLT1 người”. Việc ức chế chức năng, hoặc làm biến mất hoặc làm giảm hoạt tính tốt hơn là được thực hiện trong chỉ định lâm sàng ở người.

Thuật ngữ “chất ức chế SGLT1” có thể là bất kỳ chất nào mà gây ức chế SGLT1, và bao gồm hợp chất phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit, protein, kháng thể và vắc xin. Thuật ngữ “chất ức chế SGLT1” tốt hơn là có nghĩa là “chất ức chế SGLT1 người”.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cải thiện tình trạng bệnh, ngăn ngừa sự trầm trọng bệnh thêm, duy trì sự thuyên giảm bệnh, ngăn ngừa bệnh nặng hơn và ngăn ngừa tái phát bệnh.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm việc trì hoãn sự khởi phát tình trạng bệnh. Ví dụ, cụm từ “ngăn ngừa bệnh đái tháo đường” bao gồm việc trì hoãn khởi phát bệnh đái tháo đường typ 1 và/hoặc bệnh đái tháo đường typ 2 trong khả năng dung nạp glucoza suy giảm.

Dược phẩm trong bản mô tả này có thể được điều chế từ lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó và ít nhất một hoặc nhiều chất mang dược dụng, sau đó tùy ý trộn, theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực điều chế dược. Lượng hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó chứa trong dược phẩm thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như dạng bào chế, lượng bào chế và phạm vi bào chế, ví dụ, từ 0,1 đến 100% theo trọng lượng trong tổng lượng chế phẩm.

Dạng liều lượng được bào chế từ hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó bao gồm chế phẩm uống như viên nén, viên nang, hạt, bột, viên ngậm, xi rô, nhũ tương và hỗn dịch; và chế phẩm ngoài đường tiêu hóa như chế phẩm dùng ngoài da, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, chế phẩm nhỏ mũi, và chế phẩm hít.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” bao gồm các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ khác nhau thường được sử dụng cho thành phần của chế phẩm. Những chất này bao gồm, ví dụ, tá dược, chất gây rã, chất kết dính, chất hóa lỏng, và chất làm trơn dùng

cho chế phẩm rắn; dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất trương lực, chất đệm, và chất làm dịu cho chế phẩm lỏng; và bazơ, chất nhũ hóa, chất làm ướt, chất ổn định, chất tạo ổn định, chất phân tán, chất hóa dẻo, chất điều chỉnh độ pH, chất thúc đẩy hấp thụ, chất tạo gel, chất khử trùng, chất tạo khối, chất hòa tan, chất tạo hòa tan, và chất tạo huyền phù dùng cho chế phẩm bán rắn. Các chất phụ gia như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, và chất làm ngọt có thể được thêm vào, nếu cần.

“Tá dược” bao gồm, ví dụ, lactoza, đường trắng mềm, D-manitol, D-sorbitol, tinh bột ngô, dextrin, xenluloza vi tinh thể, xenluloza tinh thể, carmeloza, canxi carmeloza, natri cacboxymetylstarch, hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, và gồm arabic.

“Chất gây rã” bao gồm, ví dụ, carmeloza, canxi carmeloza, carmeloza natri, natri carboxymetylstarch, natri crosscarmeloza, crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, hydroxypropylmetyl xenluloza, và xenluloza tinh thể.

“Chất kết dính” bao gồm, ví dụ, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, povidon, xenluloza tinh thể, đường trắng mềm, dextrin, tinh bột ngô, gelatin, carmeloza natri, và gồm arabic.

“Chất hóa lỏng” bao gồm, ví dụ, axit silicic khan nhẹ và magie stearat.

“Chất làm trơn” bao gồm, ví dụ, magie stearat, canxi stearat, và bột talc.

“Dung môi” bao gồm, ví dụ, nước tinh khiết, etanol, propylen glycol, macrogol, dầu mè, dầu ngô, và dầu ô liu.

“Chất hòa tan” bao gồm, ví dụ, propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trietanolamin, natri cacbonat, và natri xitrat.

“Chất tạo huyền phù” bao gồm, ví dụ, benzalkonium clorua, carmeloza, hydroxypropylxenluloza, propylen glycol, povidon, metylxenluloza, và glyxeryl monostearat.

“Chất trương lực” bao gồm, ví dụ, glucoza, D-sorbitol, natri clorua, và D-manitol.

“Chất đệm” bao gồm, ví dụ, dinatri hydro phosphat, natri axetat, natri cacbonat,

và natri xitrat.

“Chất làm dịu” bao gồm, ví dụ, rượu benzyl.

“Bazo” bao gồm, ví dụ, nước, dầu từ động vật hoặc thực vật như dầu ô liu, dầu ngô, dầu lạc, dầu mè, và dầu thầu dầu, rượu bậc thấp như etanol, propanol, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, và phenol, axit béo bậc cao và este của nó, sáp, rượu bậc cao, rượu polyhydric, hydrocacbon như mỡ trắng, parafin lỏng, và parafin, mỡ ưa nước, lanolin tinh khiết, thuốc mỡ hấp thụ, lanolin ngâm nước, thuốc mỡ ưa nước, tinh bột, pululan, gôm arabic, gôm tragacanth, gelatin, dextran, dẫn xuất xenluloza như methylxenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, và hydroxypropyl xenluloza, polyme tổng hợp như carboxyvinyl polyme, natri polyacrylat, polyvinylalcohol, và polyvinylpyrrolidon, propylen glycol, macrogol như Macrogol 200 đến 600, và hỗn hợp bao gồm hai hoặc nhiều chất.

“Chất bảo quản” bao gồm, ví dụ, etyl parahydroxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, natri dehydroaxetat, và axit sorbic.

“Chất chống oxy hóa” bao gồm, ví dụ, natri sulfit và axit ascorbic.

“Chất tạo màu” bao gồm, ví dụ, màu thực phẩm (ví dụ, màu thực phẩm đỏ số 2 hoặc số 3, màu thực phẩm vàng số 4, hoặc số 5) và β -caroten.

“Chất làm ngọt” bao gồm, ví dụ, sacarin natri, dikali glycyrrhizinat, và aspartam.

Dược phẩm trong bản mô tả này có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tại chỗ, trực tràng, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tiêm dưới da) cho người cũng như động vật có vú không phải người như chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, chuột lang, thỏ, mèo, chó, lợn, bò, ngựa, cừu, và khỉ. Liều lượng thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được sử dụng, bệnh, tình trạng bệnh, dạng bào chế, và đường dùng. Ví dụ, liều hàng ngày dùng qua đường miệng cho bệnh nhân người lớn thường nằm trong khoảng 0,01 mg đến khoảng 1 g thành phần hoạt tính, tức là, hợp chất có công thức [X]. Liều lượng như vậy có thể được dùng một lần hoặc nhiều lần.

Kit như kit để sử dụng, điều trị, và/hoặc ngăn ngừa, gói như sản phẩm được

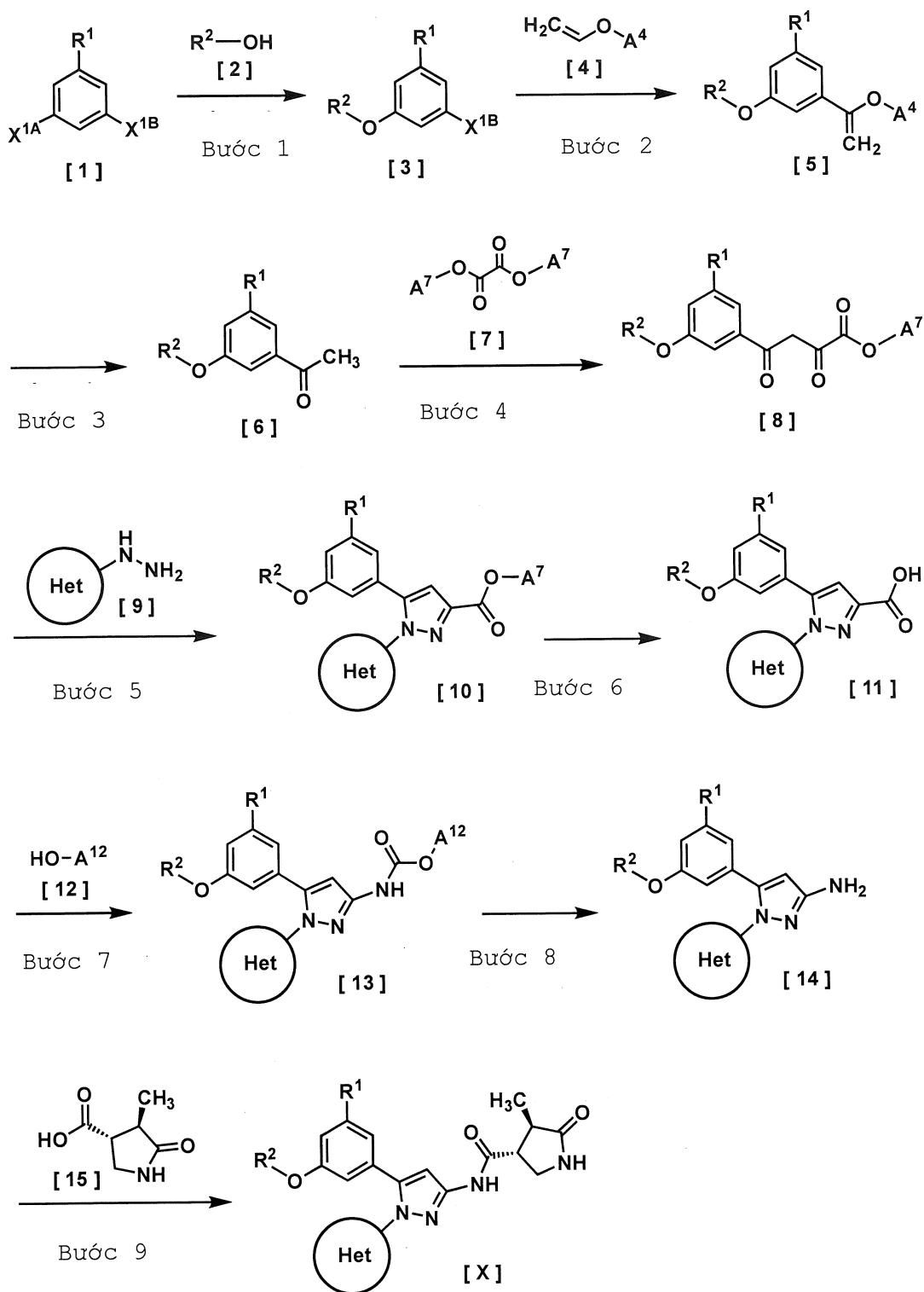
đóng gói, và bộ và/hoặc hộp thuốc mà bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính hoặc hoạt chất và tài liệu liên quan đến chế phẩm chỉ ra rằng chế phẩm có thể hoặc nên được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa cũng hữu ích. Kit, gói, và hộp thuốc này có thể bao gồm một hoặc nhiều vật chứa có chứa dược phẩm hoặc một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và thuốc khác hoặc các thuốc (hoặc thành phần) được dùng cho chế phẩm. Ví dụ về kit, gói, và hộp thuốc này bao gồm kit thương mại, gói thương mại, và hộp thuốc thương mại để sử dụng thích hợp trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh dự tính. Tài liệu bao gồm trong kit, gói, và hộp thuốc như vậy bao gồm ghi chú cảnh báo hoặc tờ hướng dẫn đóng gói theo mẫu được chỉ định bởi tổ chức chính phủ quy định việc sản xuất, sử dụng, hoặc bán các sản phẩm dược phẩm hoặc sinh học mà đảm bảo được sự chấp thuận của tổ chức chính phủ trong việc sản xuất, sử dụng, hoặc bán các sản phẩm mà sử dụng cho người. Kit, gói, và hộp thuốc này có thể bao gồm các sản phẩm được đóng gói cũng như được thiết kế cho các bước sử dụng thích hợp và được thiết kế để có thể đạt được hiệu quả điều trị và/hoặc ngăn ngừa y tế tốt hơn bao gồm việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh đã định.

Quy trình điều chế chung của hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó được minh họa như dưới đây. Hợp chất có công thức [1] đến [20] bao gồm muối dược dụng của chúng nếu chúng có thể tồn tại. Ví dụ, thuật ngữ “hợp chất có công thức [1]” bao gồm hợp chất có công thức [1] và muối dược dụng của nó nếu tồn tại muối dược dụng như vậy.

Thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” được sử dụng như dưới đây là nằm trong khoảng, ví dụ, từ khoảng 15°C đến khoảng 30°C, tốt hơn là từ khoảng 20°C đến khoảng 25°C.

Quy trình điều chế chung: Hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được, ví dụ, theo quy trình dưới đây.



Trong sơ đồ này,

R^1 , R^2 , và vòng Het là như được định nghĩa ở trên,

mỗi X^{1A} và X^{1B} độc lập là halogen, với điều kiện X^{1A} phản ứng mạnh hơn X^{1B} ở bước 1,

khi R^1 là halogen, R^1 tốt hơn là halogen giống như X^{1A} ,

A^4 là n-butyl,

A^7 là C_{1-4} alkyl hoặc benzyl, và

A^{12} là tert-butyl hoặc benzyl.

(Bước 1)

Hợp chất có công thức [3] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [1] với hợp chất có công thức [2] trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Dung môi này bao gồm, ví dụ, dung môi ete như 1,2-dimetoxyetan; và dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và N,N'-dimetylpropylenurê. Dung môi thích hợp hơn ở đây là 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon.

Bazơ này bao gồm, ví dụ, xeri cacbonat và natri hydrua. Bazơ thích hợp hơn ở đây là natri hydrua.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 60°C đến 170°C, tốt hơn là từ 100°C đến 140°C.

Cả hai hợp chất có công thức [1] và [2] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

Ngoài ra, khi R^2 là triflometyl, hợp chất có công thức [3] có thể có sẵn trên thị trường.

(Bước 2)

Hợp chất có công thức [5] có thể thu được bằng phản ứng Mizoroki-Heck của hợp chất có công thức [3] với hợp chất có công thức [4]. Ví dụ, hợp chất có công thức [5] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [3] với hợp chất có công thức [4] trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ.

Dung môi này bao gồm, ví dụ, dung môi rượu như etylen glycol; và dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit. Dung môi thích hợp ở đây là etylen glycol.

Chất xúc tác paladi bao gồm, ví dụ, hỗn hợp bao gồm paladi (II) axetat với 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen hoặc 1,3-bis(diphenylphosphino)propan. Chất xúc tác paladi thích hợp ở đây là hỗn hợp bao gồm paladi (II) axetat với 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen.

Bazơ bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ như trietylamin. Bazơ thích hợp ở đây là trietylamin.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, 80°C đến 150°C, tốt hơn là từ 100°C đến 140°C.

Hợp chất có công thức [4] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

(Bước 3)

Hợp chất có công thức [6] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm “-C(=CH₂)OA⁴” thành nhóm “-C(=O)CH₃” trong hợp chất có công thức [5]. Ví dụ, hợp chất có công thức [6] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [5] trong dung môi với sự có mặt của axit.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi keton như axeton; dung môi rượu như etylen glycol; dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan; dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit; nước; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là dung môi hỗn hợp bao gồm tetrahydrofuran và nước.

Axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit clohydric và trifloaxit axetic. Axit thích hợp ở đây là axit clohydric.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 20°C đến 50°C và tốt hơn là nhiệt độ trong phòng.

(Bước 4)

Hợp chất có công thức [8] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [6] với hợp chất có công thức [7] trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran, dietyl ete, và 1,2-dimetoxietan; dung môi rượu như metanol và etanol; hydrocacbon như toluen; dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là tetrahydrofuran.

Bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, lithi tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali tert-

butoxit, natri metoxit, natri etoxit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazan, và natri hydrua. Bazơ thích hợp ở đây là lithi tert-butoxit.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ -78°C đến 110°C , tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất có công thức [7] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

(Bước 5)

Hợp chất có công thức [10] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [8] với hợp chất có công thức [9] trong dung môi với sự có mặt của axit.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran; dung môi rượu như metanol và etanol; và hydrocacbon như toluen.

Axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit trifloaxetic, và axit p-toluensulfonic. Axit thích hợp ở đây là axit axetic. Những axit này cũng có thể được sử dụng như dung môi ở đây.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng, ví dụ, từ 20°C đến 130°C , tốt hơn là từ 80°C đến 110°C .

Hợp chất có công thức [9] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết, hoặc cũng có thể thu được theo cách quy trình điều chế chung như mô tả dưới đây.

(Bước 6)

Hợp chất có công thức [11] có thể thu được bằng cách khử nhóm “ $-A^7$ ” khỏi hợp chất có công thức [10]. Phản ứng khử có thể được thực hiện trong các điều kiện thích hợp tùy thuộc vào A^7 . Ví dụ, khi A^7 là etyl, hợp chất có công thức [11] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [10] trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi rượu như metanol và etanol; dung môi ete như tetrahydrofuran; nước; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là dung môi hỗn hợp bao gồm hai hoặc

nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, tetrahydrofuran, và nước.

Bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit. Bazơ thích hợp ở đây là natri hydroxit.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0°C đến 100°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 40°C.

(Bước 7)

Hợp chất có công thức [13] có thể thu được bằng cách sắp xếp lại Curtius của hợp chất có công thức [11] và hợp chất có công thức [12]. Ví dụ, hợp chất có công thức [13] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [11] với chất azit hóa với sự có mặt của bazơ trong dung môi, sau đó là phản ứng của hợp chất có công thức [12].

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; và hydrocacbon như toluen. Ngoài ra, hợp chất có công thức [12] cũng có thể sử dụng làm dung môi ở đây. Dung môi thích hợp ở đây là toluen hoặc dung môi hỗn hợp bao gồm toluen và hợp chất có công thức [12].

Chất azit hóa như vậy bao gồm, ví dụ, diphenylphosphoryl.

Bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ như trietylamin và N,N-diisopropyletylamin. Bazơ thích hợp ở đây là trietylamin.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 65°C đến 130°C, tốt hơn là từ 90°C đến 110°C.

Hợp chất có công thức [12] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

(Bước 8)

Hợp chất có công thức [14] có thể thu được bằng cách khử nhóm “-C(=O)OA¹²” khỏi hợp chất có công thức [13] trong dung môi. Phản ứng khử này có thể được thực hiện trong các điều kiện thích hợp tùy thuộc vào A¹². Ví dụ, khi A¹² là tert-butyl, hợp chất có công thức [14] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [13] trong dung môi với sự có mặt của axit.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi este như etyl axetat; dung môi rượu như metanol và etanol; dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan; nước; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là 1,4-dioxan.

Axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit clohydric, sulfuric axit, và trifloaxit axetic. Axit thích hợp ở đây là axit clohydric. Các axit này cũng có thể sử dụng làm dung môi ở đây.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0°C đến 60°C, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

(Bước 9)

Hợp chất có công thức [X] có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức [14] với hợp chất có công thức [15] trong dung môi.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như cloform; dung môi ete như tetrahydrofuran; dung môi phân cực như pyridin, axetonitril, và N,N-dimetylformamit; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là pyridin.

Chất ngưng tụ bao gồm, ví dụ, dicyclohexylcacbodiimit (DCC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (WSC·HCl), diisopropylcacbodiimit, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU), $\{ \{ [(1\text{-xyano-2-etoxy-2-oxoethyliden)amino]oxy} \} \text{-4-morpholinometylen} \} \text{dimetylamoni hexaflophosphat}$ (COMU), 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua n-hydrat (DMT-MM), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (PyBOP), diphenylphosphoryl azit, và axit propylphosphonic khan. Chất ngưng tụ thích hợp ở đây là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (WSC·HCl).

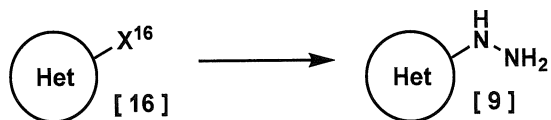
Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0°C đến 100°C và tốt hơn là nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất có công thức [15] có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp theo ví

dự tham khảo A được mô tả dưới đây.

Quy trình điều chế chung: Hợp chất có công thức [9]

Hợp chất có công thức [9] có thể thu được, ví dụ, theo quy trình sau.



Trong sơ đồ này, vòng Het là như được định nghĩa ở trên, và X^{16} là halogen.

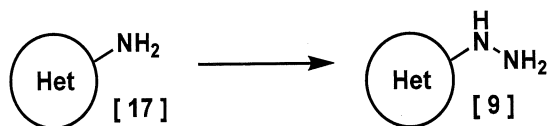
Hợp chất có công thức [9] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [16] với hydrazin monohydrat trong dung môi.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; dung môi rượu như etanol và 2-propanol; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan; dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit và pyridin; nước; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Ngoài ra, hydrazin monohydrat cũng có thể sử dụng làm dung môi ở đây. Dung môi thích hợp ở đây là dung môi hỗn hợp bao gồm 2-propanol và hydrazin monohydrat.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ nhiệt độ trong phòng đến 140°C , tốt hơn là từ 60°C đến 100°C .

Hợp chất có công thức [16] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

Khi vòng Het là pyridyl được thế bằng R^3 , hợp chất có công thức [9] có thể thu được, ví dụ, theo quy trình dưới đây.



Trong sơ đồ này, vòng Het là pyridyl được thế bằng R^3 , và R^3 được định nghĩa như ở trên.

Hợp chất có công thức [9] có thể thu được bằng cách diazo hóa hợp chất có công thức [17] với sự có mặt của axit trong dung môi, sau đó là quá trình khử.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, nước.

Chất diazo hóa bao gồm, ví dụ, natri nitrit.

Axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit clohydric và sulfuric axit. Axit thích hợp ở đây là axit clohydric.

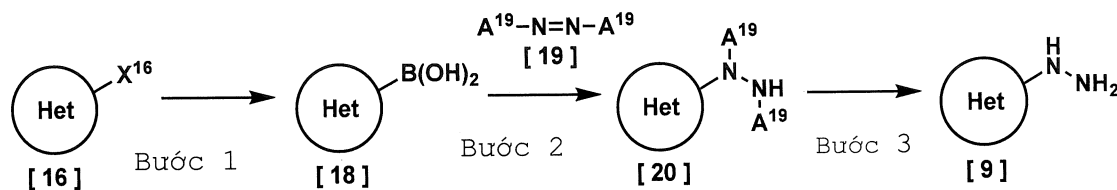
Chất khử ở đây bao gồm, ví dụ, thiếc (II) clorua và natri sulfit. Chất khử thích hợp ở đây là thiếc (II) clorua.

Nhiệt độ phản ứng cho quá trình diazo hóa nằm trong khoảng, ví dụ, từ -20°C đến 5°C , tốt hơn là từ -5°C đến 0°C .

Nhiệt độ phản ứng cho quá trình khử nằm trong khoảng, ví dụ, từ -5°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất có công thức [17] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

Ngoài ra, khi vòng Het là (1) pyridyl được thế bằng R^3 hoặc (2) pyrimidinyl tùy ý được thế bằng R^4 , hợp chất có công thức [9] cũng có thể thu được, ví dụ, theo quy trình dưới đây.



Trong sơ đồ này,

vòng Het là (1) pyridyl được thế bằng R^3 hoặc (2) pyrimidinyl tùy ý được thế bằng R^4 ,

R^3 , R^4 , và X^{16} là như được định nghĩa ở trên, và

A^{19} là tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl.

(Bước 1)

Hợp chất có công thức [18] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [16] với bazơ và este của axit boronic trong dung môi.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran; hydrocacbon như toluen; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là tetrahydrofuran.

Bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, n-butyllithi và isopropylmagie bromua. Bazơ

thích hợp ở đây là n-butyllithi.

Este của axit boronic như vậy bao gồm, ví dụ, triisopropyl borat và trimetyl borat. Este của axit boronic thích hợp ở đây là triisopropyl borat.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là từ -78°C đến 0°C .

Hợp chất có công thức [16] có thể có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp thông thường.

(Bước 2)

Hợp chất có công thức [20] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [18] với hợp chất có công thức [19] với sự có mặt của chất xúc tác đồng trong dung môi.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi ete như tetrahydrofuran; và dung môi rượu như metanol. Dung môi thích hợp ở đây là metanol.

Chất xúc tác đồng như vậy bao gồm, ví dụ, đồng (II) axetat.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C , tốt hơn là từ 45°C đến 65°C .

(Bước 3)

Hợp chất có công thức [9] có thể thu được bằng cách loại bỏ nhỏ “-A¹⁹” trong hợp chất có công thức [20]. Phản ứng khử này có thể thực hiện trong các điều kiện thích hợp tùy thuộc vào A¹⁹. Ví dụ, khi A¹⁹ là tert-butoxycarbonyl, hợp chất có công thức [9] có thể thu được bằng phản ứng của hợp chất có công thức [20] với sự có mặt của axit trong dung môi.

Dung môi như vậy bao gồm, ví dụ, dung môi este như etyl axetat; dung môi rượu như metanol và etanol; dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan; nước; và dung môi hỗn hợp của dung môi bất kỳ trong số các dung môi này. Dung môi thích hợp ở đây là 1,4-dioxan.

Axit như vậy bao gồm, ví dụ, axit clohydric, sulfuric axit, và trifloaxit axetic. Axit thích hợp ở đây là axit clohydric.

Nhiệt độ phản ứng ở đây nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0°C đến 60°C, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa một cách chi tiết với việc viện dẫn đến ví dụ tham khảo, ví dụ, ví dụ thử nghiệm, và ví dụ điều chế như dưới đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này được định nghĩa như sau.

DMF: N,N-Dimethylformamit

DMSO: Dimetyl sulfoxit

THF: Tetrahydrofuran

CPME: Xyclopentyl metyl ete

WSC.HCl: 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua

Phổ ^1H -NMR được đo trong CDCl_3 hoặc $\text{DMSO}-d_6$ bằng tetrametylsilan đối với chất nội chuẩn, và tất cả giá trị δ được thể hiện bằng ppm. Việc đo lường được thực hiện bằng quang phổ kế NMR với 400MHz, trừ khi được chỉ định khác.

Ký hiệu trong ví dụ có nghĩa như sau.

s: vạch đơn

d: vạch kép

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: bộ đôi hai vạch

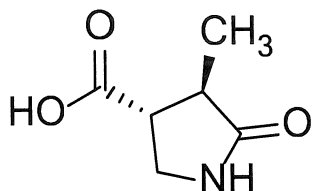
ddd: bộ đôi của các bộ đôi hai vạch

brs: vạch đơn rộng

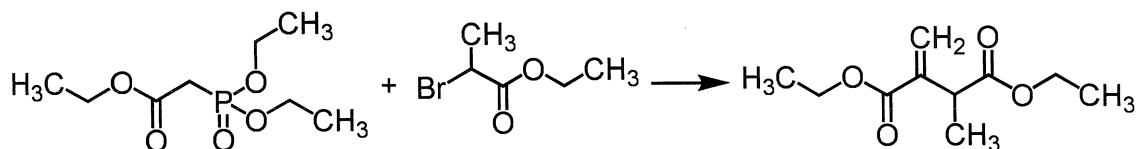
m: đa vạch

J: hằng số ghép

[Ví dụ tham khảo A] Điều chế axit (3R,4R)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylic



(Bước A-1) Điều chế diethyl 2-metyl-3-metylsuccinat



Bổ sung THF (2,55 L) vào kali tert-butoxit (180g) ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Bổ sung từng giọt triethyl phosphonoacetat (314g) vào hỗn hợp này trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 13 phút. Phễu giọt được sử dụng được rửa bằng THF (511mL), và nước rửa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ 9 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung từng giọt ethyl 2-bromopropionat (247g) vào Hỗn hợp phản ứng trong 20 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Phễu nhỏ giọt được sử dụng được rửa bằng THF (79mL), và nước rửa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ 45 phút. Bổ sung kali cacbonat (188g) vào Hỗn hợp phản ứng trong 1 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung từng giọt 37% trọng lượng dung dịch nước formaldehyt (152mL) vào Hỗn hợp phản ứng trong 10 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ 44 phút. Bổ sung nước (1,57 L) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 48 phút. Hỗn hợp phản ứng được tách. Lớp nước tạo thành được chiết bằng THF (200mL) hai lần. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp và cô. Bổ sung toluen (471mL) và nước muối (471mL) vào chất cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat (63g). Natri sulfat được lọc ra. Một cách riêng biệt, phản ứng tương tự được thực hiện bằng triethyl phosphonoacetat (300g) để tạo ra chất lọc, mà sau đó được kết hợp với chất lọc thu được ở trên để tạo ra dung dịch chứa hợp chất nêu ở đề mục (tương đương với 2,66 mol) trong toluen (khoảng 921mL). Dung dịch tạo

thành chứa hợp chất nêu ở đề mục trong toluen được coi là đạt hiệu suất 100% và được sử dụng ở bước tiếp theo. Việc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được xác nhận bằng phân tích HPLC.

Thiết bị và điều kiện đo HPLC được thể hiện như sau.

Thiết bị đo: Hệ thống HPLC, Shimadzu Corporation, máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Prominence

Điều kiện đo:

Cột: Kinetex C18: 2,6 μm , 50 mm x 2,1 mm (Phenomenex)

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng: 0,4 mL/phút.

Thời gian phân tích: 10 phút.

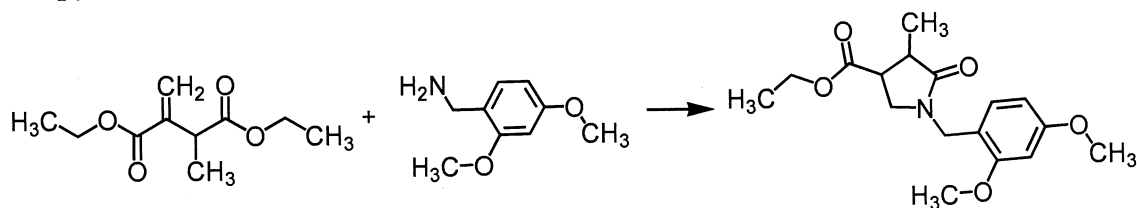
Chiều dài bước sóng dò: UV (220 nm)

Pha động: (Dung dịch A) nước, (Dung dịch B) axetonitril

Việc phân phối của pha động: Tỷ lệ trộn (Dung dịch A/Dung dịch B (% thể tích)) giữa Dung dịch A và Dung dịch B được duy trì 80/20 từ 0 phút đến 0,01 phút sau khi bơm vào, thay đổi tuyến tính từ 80/20 đến 10/90 từ 0,01 phút đến 7 phút, duy trì 10/90 từ 7 phút đến 8 phút, thay đổi tuyến tính từ 10/90 đến 80/20 từ 8 phút đến 9 phút, và duy trì 80/20 từ 9 phút đến 10 phút.

Thời gian lưu của hợp chất nêu ở đề mục là khoảng 3,7 phút trong điều kiện đo HPLC.

(Bước A-2) Điều chế hỗn hợp bao gồm ethyl (cis)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylat và ethyl (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylat



Bổ sung từng giọt 2,4-dimethoxybenzylamin (468g) vào dung dịch chứa diethyl 2-methyl-3-methylsuccinat (tương đương với 2,66 mol) thu được ở bước A-1 trong

toluen (about 921mL) trong 2 phút ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 5 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được để yên trong một tuần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước đá đến nhiệt độ bên trong là khoảng 15°C. Bổ sung từng giọt axit clohydric 2N (1,33 L) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được tách. Lớp nước tạo thành được chiết bằng toluen (150mL). Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp, rửa bằng dung dịch trộn lẫn chứa nước muối và nước (600 mL, nước muối/nước = 1/1), được làm khô bằng natri sulfat (120g), cô, và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục (790 g; cis/trans = khoảng 1/1, 5,5% theo trọng lượng bao gồm cả toluen). Việc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được xác nhận bằng phép phân tích HPLC.

Thiết bị và điều kiện đo HPLC được thể hiện như sau.

Thiết bị đo: Hệ thống HPLC, Shimadzu Corporation, máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Prominence

Điều kiện đo:

Cột: Atlantis T3: 5 μ m, 150 mm x 4,6 mm (Waters)

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng: 1,15 mL/phút.

Thời gian phân tích: 18 phút.

Chiều dài bước sóng dò: UV (220 nm)

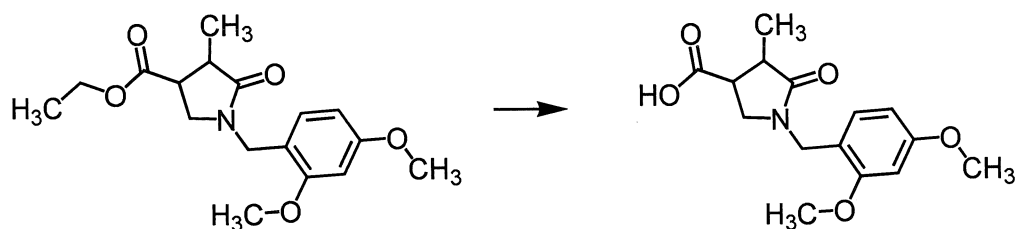
Pha động: (Dung dịch A) chất đệm (natri) phosphat 10 mM (pH = 2,6), (Dung dịch B) axetonitril

Việc phân phối của pha động: Tỷ lệ trộn (Dung dịch A/Dung dịch B (% thể tích)) của dung dịch A và dung dịch B được duy trì ở 60/40 từ 0 phút đến 0,5 phút sau khi tiêm, thay đổi tuyến tính từ 60/40 đến 10/90 từ 0,5 phút đến 8 phút, duy trì ở 10/90 từ 8 phút đến 12,5 phút, thay đổi tuyến tính từ 10/90 đến 60/40 từ 12,5 phút đến 13,5 phút, và duy trì ở 60/40 từ 13,5 phút đến 18 phút.

Thời gian lưu là khoảng 6,6 phút đối với etyl (cis)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-

metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylat và khoảng 6,9 phút đối với etyl (trans)-1-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylat trong điều kiện đo để phân tích HPLC.

(Bước A-3) Điều chế axit (trans)-1-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylic



Bổ sung etanol (1,15 L) vào hỗn hợp thô (790 g, 5,5% theo trọng lượng bao gồm cả toluen) bao gồm etyl (cis)-1-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylat và etyl (trans)-1-(2,4-dimetoxybenzyl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylat, thu được ở bước A-2, ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Bổ sung từng giọt natri etoxit (20% theo trọng lượng dung dịch trong etanol, 1,15 L) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 31 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 57 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước đá, và bổ sung từng giọt nước (1,84 L) vào đó trong 33 phút. Bổ sung CPME (1,8 L) và toluen (1,8 L) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được tách (Lớp hữu cơ 1). Bổ sung CPME (1,8 L) vào lớp nước tạo thành, và hỗn hợp này được tách (Lớp hữu cơ 2). Dung môi (1,8 L) được loại bỏ khỏi lớp nước tạo thành bằng cách bay hơi. Bổ sung từng giọt axit clohydric 6N (110mL) vào lớp nước tạo thành trong khi làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung etyl axetat (1,8 L) vào đó. Bổ sung từng giọt axit clohydric 6N (300mL) vào hỗn hợp này trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút. Lần lượt bổ sung nước (2,2 L), axit clohydric 6N (50mL), nước (1,0 L), 10% theo trọng lượng của dung dịch nước natri hydro sulfat (300mL), và etanol (300mL) vào hỗn hợp này trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung etyl axetat (600mL) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được tách. Lớp nước tạo thành được

chiết bằng etyl axetat (600mL) hai lần. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp (ngoại trừ lớp hữu cơ 1 và lớp hữu cơ 2) và rửa bằng hỗn hợp bao gồm nước muối và nước (1 L, nước muối/nước = 1/1). Bổ sung natri sulfat (120g) và than hoạt tính (30g) vào lớp hữu cơ tạo thành, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua Celite để loại bỏ các chất không hòa tan. Các chất không hòa tan này được rửa bằng etyl axetat (3 L). Dịch lọc tạo thành được kết hợp và cô, và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục (561g).

Một cách riêng biệt, lớp hữu cơ 1 và lớp hữu cơ 2 nêu trên được kết hợp và cô. Bổ sung toluen (450mL) và nước (450mL) vào chất cặn, và hỗn hợp này được tách. Lớp nước tạo thành được rửa bằng toluen (450mL) hai lần. Bổ sung etyl axetat (450mL) vào lớp nước. Bổ sung từng giọt axit clohydric 6N (70mL) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp này. Bổ sung etyl axetat (300mL) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được tách. Lớp nước tạo thành được chiết bằng etyl axetat (150mL). Lớp hữu cơ tạo thành chứa etyl axetat được kết hợp và rửa bằng hỗn hợp bao gồm nước muối và nước (225 mL, nước muối/nước = 1/1). Bổ sung natri sulfat (30g) và than hoạt tính (7,5g) vào lớp hữu cơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ các chất không hòa tan. Các chất không hòa tan được rửa bằng etyl axetat (750mL). Dịch lọc tạo thành được kết hợp và cô, và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục (87,3g).

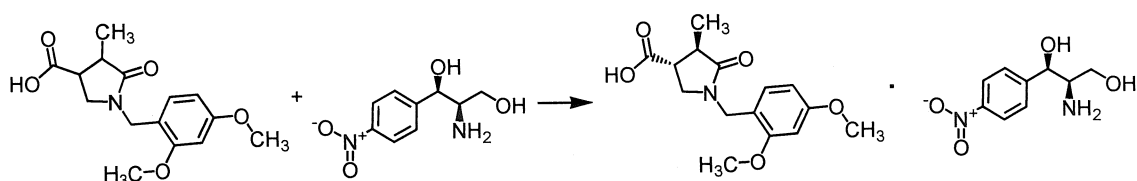
Sản phẩm thô được kết hợp với sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục thu được ở trên, và bổ sung CPME (3 L) vào đó dưới dòng nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C. Hỗn hợp này được làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy trong 17 giờ 34 phút. Hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá và khuấy ở khoảng 1°C nhiệt độ bên trong trong 3 giờ. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng CPME đã được làm mát (900mL). Chất kết tủa được làm khô dưới áp suất giảm ở 50°C qua đêm để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (585g) với tổng hiệu suất 75% theo 3 bước. Việc tạo

ra hợp chất nêu ở đề mục được xác nhận bằng phép phân tích HPLC và NMR.

Thiết bị đo và điều kiện đo với HPLC là giống hệt ở bước A-2. Thời gian lưu của hợp chất nêu ở đề mục là khoảng 3,1 phút với điều kiện đo đối với HPLC.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 2,68-2,85 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 6,42-6,46 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H).

(Bước A-4) Điều chế muối của chất đồng phân không đối quang của axit (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic với (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol



Bổ sung axetonitril (2,9 L) vào axit (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic (585g) thu được ở bước A-3 ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 85°C . Bổ sung (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (254g) vào hỗn hợp này trong 14 phút ở 85°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ 48 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy qua đêm. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng axetonitril (2,4 L). Chất kết tủa được làm khô dưới áp suất thông thường trong 8,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra tinh thể thô của hợp chất nêu ở đề mục (516g). Bổ sung axetonitril (2,5 L) và nước (0,5 L) vào tinh thể thô này ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ 14 phút. Bổ sung từng giọt axetonitril (1,5 L) vào hỗn hợp này ở 100°C trong 1 giờ 7 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 phút. Hỗn hợp này làm mát đến nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy trong 21 giờ 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ 54 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril (1,5 L). Chất kết tủa được làm khô dưới áp suất thông thường ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (448 g, 99,8%de) với hiệu suất 45%. Việc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được xác nhận bằng phép phân tích

HPLC.

Thiết bị và điều kiện đo HPLC được thể hiện như sau.

Thiết bị đo: Hệ thống HPLC, Shimadzu Corporation, máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Prominence

Điều kiện đo:

Cột: CHIRAL PAK AD-3R: 3 μ m, 150 mm x 4,6 mm (Daicel)

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng: 0,50 mL/phút.

Thời gian phân tích: 10 min.

Chiều dài bước sóng dò: UV (220 nm)

Pha động: (Dung dịch A) chất đệm (natri) phosphat 10 mM (pH = 2,6), (Dung dịch B) axetonitril

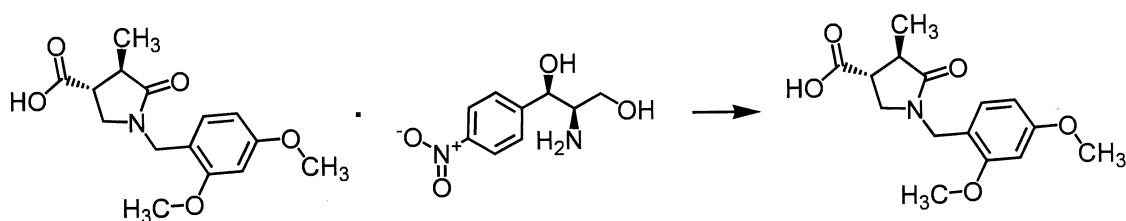
Việc phân phối của pha động: tỉ lệ trộn (Dung dịch A/Dung dịch B (% thể tích)) của dung dịch A và dung dịch B được duy trì ở 60/40.

Thời gian lưu là khoảng 5,6 phút đối với axit (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic và khoảng 6,5 phút đối với axit (3S,4S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic dưới điều kiện đo đối với HPLC.

Cấu trúc của hợp chất nêu ở đề mục được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X của tinh thể đơn của nó thu được sau khi tái kết tinh từ methyl isobutyl keton.

Lượng chất đồng phân không đối quang dư được xác định từ phần trăm diện tích HPLC trong kết quả đo ((3R,4R)/(3S,4S) = 99,886%/0,114%).

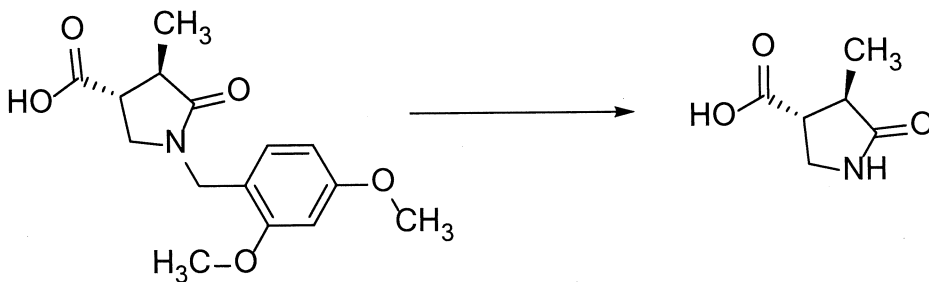
(Bước A-5) Điều chế axit (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic



Bổ sung etyl axetat (1,8 L) và nước (1,34 L) vào muối của đồng phân không đối quang của axit (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic với (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (448g) thu được ở bước A-4 ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt axit clohydric 6N (168mL) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 phút. Hỗn hợp này được tách. Lớp nước tạo thành được chiết bằng etyl axetat (450mL) ba lần. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp và rửa lần lượt bằng axit clohydric 2N (224mL) và nước muối (224mL), và sau đó được làm khô bằng natri sulfat (90g) và cô. Bổ sung toluen (220mL) vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Chất cặn được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (254g) với hiệu suất 98%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,15 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,19-4,35 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 12,61 (br s, 1H).

(Bước A-6) Điều chế axit (3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic

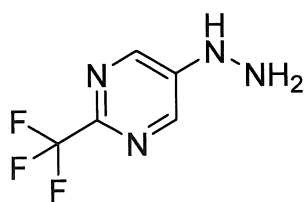


Bổ sung dung dịch chứa anisol (160mL) trong axit trifloaxetic (1,44 L) ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ vào hỗn hợp bao gồm axit (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic (254g) thu được ở bước A-5 và hợp chất đó (33g) thu được theo cách tương tự ở bước A-5. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ 4 phút. Hỗn hợp phản ứng làm mát bằng nước đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô. Bổ sung toluen (287mL) vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Chất cặn được để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung toluen (287mL) vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Bổ sung toluen (80mL) vào

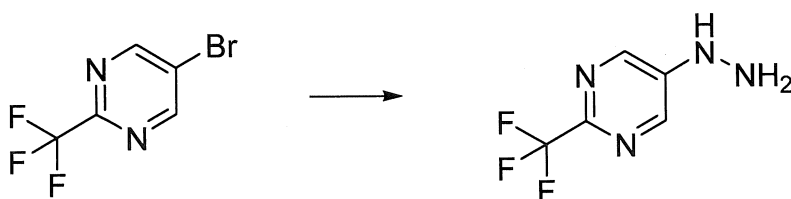
chất cặn ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung diisopropyl ete (2,9 L) vào hỗn hợp này trong khi làm mát bằng nước. Hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước. Chất rắn được kết tủa từ hỗn hợp này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng diisopropyl ete (431mL). Chất rắn này được làm khô dưới áp suất môi trường ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (137g) với hiệu suất 98%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,10 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,56 (s, 1H).

[Ví dụ tham khảo B] Điều chế 5-hydrazinyl-2-(triflometyl)pyrimidin



(Bước B-1) Điều chế 5-hydrazinyl-2-(triflometyl)pyrimidin

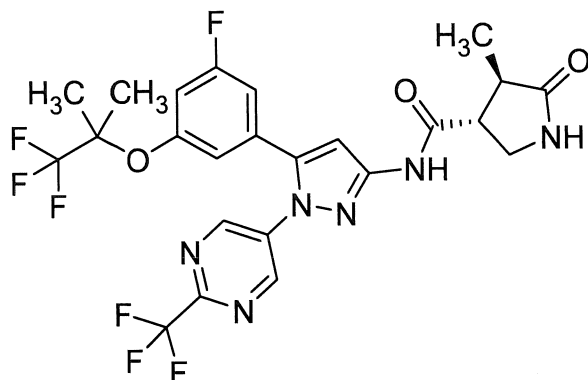


Bổ sung hydrazin monohydrat (4,27mL) và 2-propanol (1mL) vào 5-bromo-2-(triflometyl)pyrimidin (2g) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 22 giờ có tấm chắn chống cháy nổ. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết 5 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Bổ sung hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (3/1) vào chất cặn ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc khỏi huyền phù này và rửa bằng hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (3/1). Chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (647 mg) với hiệu suất 41%.

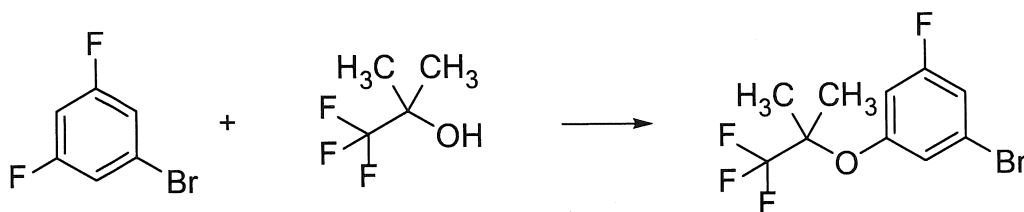
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 4,43 (br s, 2H), 7,94 (br s, 1H), 8,33 (s, 2H).

[Ví dụ 1] Tổng hợp (3R,4R)-N-(5-(3-flu-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-

yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrolidin-3-carboxamit



(Bước 1-1) Điều chế 1-bromo-3-flu-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)benzen

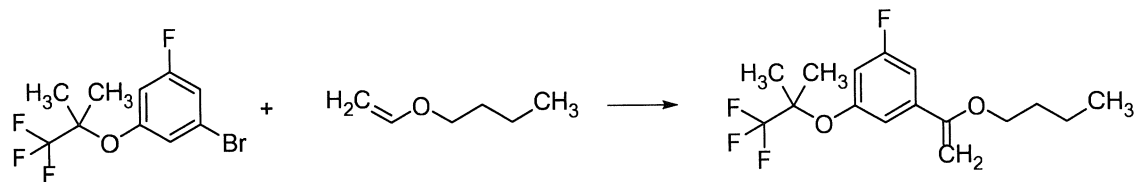


Bổ sung natri hydrua (4,14g) vào dung dịch chứa 1-bromo-3,5-diflobenzen (5,97mL) trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (10mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Bổ sung từng giọt 1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ol (8mL) vào hỗn hợp này trong khi làm mát bằng nước. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt 1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ol (3,16mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Việc bổ sung từng giọt các rượu này mất tổng cộng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, ở 80°C trong 20 phút, ở 100°C trong 20 phút, và ở 130°C trong 20 giờ 40 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng trong điều kiện làm mát bằng đá. Hỗn hợp này được chiết 3 lần bằng n-hexan. Lớp hữu cơ thu được được kết hợp, rửa 3 lần bằng nước, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm 140 mmHg ở 35°C. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 100/0 đến 0/100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,31 g; bao gồm 12% theo trọng lượng n-hexan) với hiệu suất 47%.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,46 (s, 6H), 7,08 (dt, 1H, J = 10,2, 2,1 Hz), 7,18 (s, 1H),

7,39-7,45 (m, 1H).

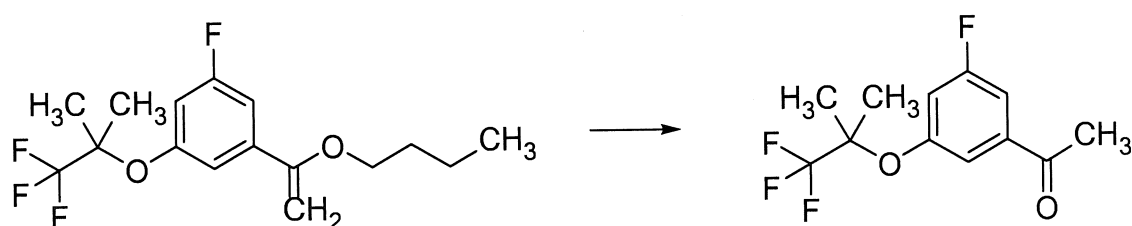
(Bước 1-2) Điều chế 1-(1-butoxyvinyl)-3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)benzen



Bổ sung butylvinyl ete (19,77mL), trietylamin (10,65mL), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (1,271g), và paladi (II) axetat (0,257g) vào dung dịch chứa hỗn hợp bao gồm 1-bromo-3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)benzen (2,86 g; bao gồm 12% theo trọng lượng n-hexan) thu được ở bước 1-1 và hợp chất đó thu được theo cách tương tự ở bước 1-1 trong etylen glycol (69mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong môi trường argon trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và n-hexan vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được lọc qua Celite. Chất lọc được chiết hai lần bằng n-hexan. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp, rửa bằng nước (hai lần) và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm 140 mmHg ở 35°C. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 100/0 đến 95/5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,39 g; bao gồm 15% theo trọng lượng n-hexan) với hiệu suất 44%.

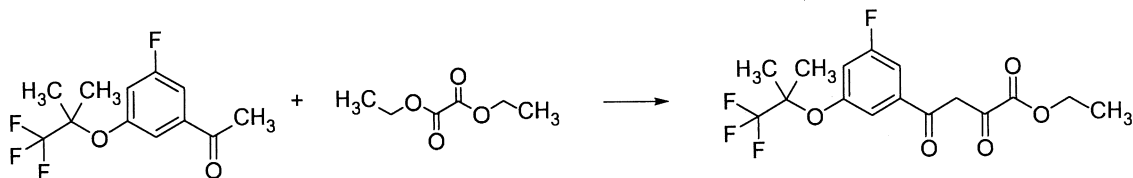
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,69-1,76 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 4,90 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H).

(Bước 1-3) Điều chế 1-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)etan-1-on



Bổ sung axit clohydric 2N (12,71mL) vào dung dịch chứa 1-(1-butoxyvinyl)-3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)benzen (6,39 g; bao gồm 15% theo trọng lượng n-hexan) thu được ở bước 1-2 trong THF (25mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH là 12 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng n-hexan. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp và được rửa hai lần bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm 120 mmHg ở 35°C. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 98/2 đến 85/15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,09 g; bao gồm 6% theo trọng lượng n-hexan) với hiệu suất 86%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,47 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 7,32 (dt, 1H, $J = 9,7, 2,3$ Hz), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H).

(Bước 1-4) Điều chế etyl 4-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-2,4-dioxobutanoat

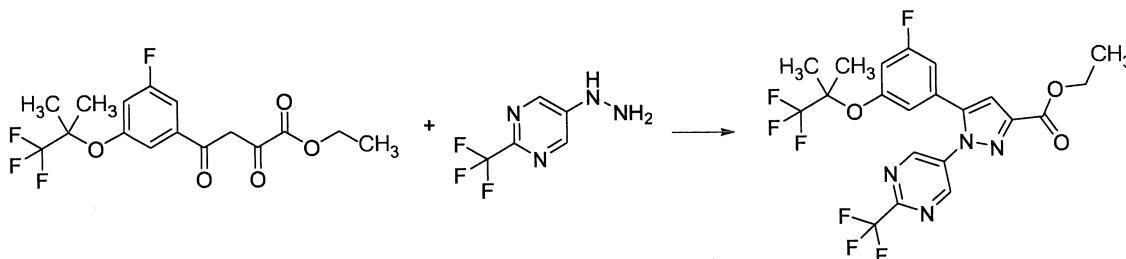


Bổ sung dietyl oxalat (2,171mL) vào dung dịch chứa 1-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)etan-1-on (4,09 g; bao gồm 6% theo trọng lượng n-hexan) thu được ở bước 1-3 trong THF (38,4mL) trong môi trường argon. Bổ sung lithi tert-butoxit (1,396g) vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH là 1 bằng cách bổ sung axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung nước vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ tạo thành được rửa hai lần bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat. Lớp hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,53 g; bao gồm 4% theo trọng lượng dietyl oxalat và 6% theo trọng lượng etyl axetat) với hiệu suất 94%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,50 (s, 6H), 4,42 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz),

6,97 (s, 1H), 7,01 (dt, 1H, J = 9,3, 2,2 Hz), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,48 (dt, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 15,02 (br s, 1H).

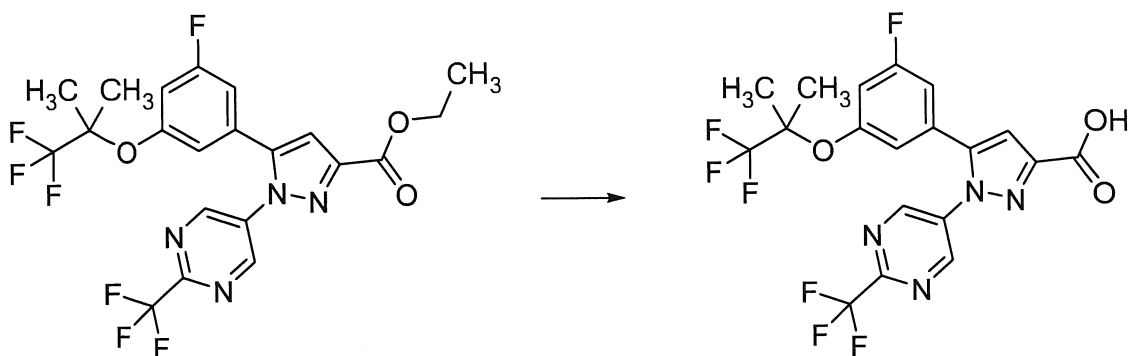
(Bước 1-5) Điều chế etyl 5-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat



Bổ sung 5-hydrazinyl-2-(triflometyl)pyrimidin (242 mg) thu được ở bước B-1 vào dung dịch chứa etyl 4-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-2,4-dioxobutanoat (500 mg; bao gồm 4% theo trọng lượng diethyl oxalat và 6% theo trọng lượng etyl axetat) thu được ở bước 1-4 trong axit axetic (2,25mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 21 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong một tuần. Hỗn hợp phản ứng được cô. Axit axetic được tạo hỗn hợp đồng sôi ba lần bằng toluen. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 75/25 đến 0/100) để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục. Bổ sung hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (20/1) vào sản phẩm thô ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được gom lại từ huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (20/1). Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (541 mg) với hiệu suất 86%.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,29 (s, 6H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 4,38 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,83-6,84 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H, J = 10,0, 2,3 Hz), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 9,12 (s, 2H).

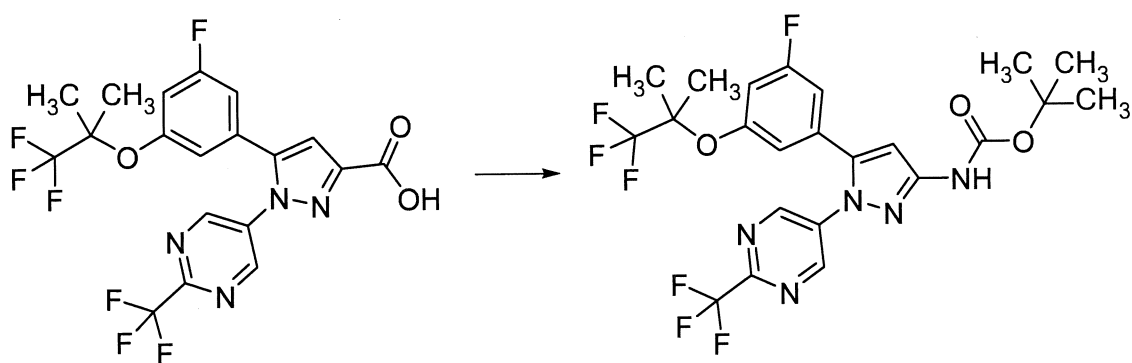
(Bước 1-6) Điều chế axit 5-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylic



Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (1,068mL) vào dung dịch chứa ethyl 5-(3-fluoro-5-((1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (541 mg) thu được ở bước 1-5 trong THF (1,623mL)/metanol (3,246mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metanol (4mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH là 1 bằng cách bổ sung axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng ethyl axetat. Lốp hữu cơ tạo thành được kết hợp, được rửa hai lần bằng nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat. Lốp hữu cơ được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (504 mg) với hiệu suất 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,29 (s, 6H), 6,84 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 9,10 (s, 2H), 13,35 (br s, 1H).

(Bước 1-7) Điều chế tert-butyl 5-(3-fluoro-5-((1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate

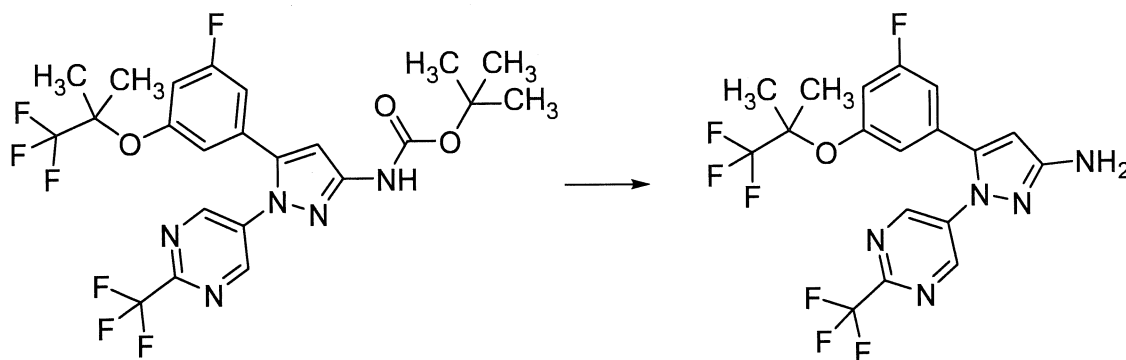


Bổ sung triethylamin (0,346mL) và diphenylphosphoryl azit (0,267mL) vào hỗn

hợp bao gồm axit 5-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylic (495 mg) thu được ở bước 1-6 trong toluen (4,95mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung tert-butanol (4,26mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 27 giờ 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 99/1 đến 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (315 mg) với hiệu suất 55%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,32 (s, 6H), 1,48 (s, 9H), 6,85 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 8,90 (s, 2H), 10,18 (br s, 1H).

(Bước 1-8) Điều chế 5-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-amin

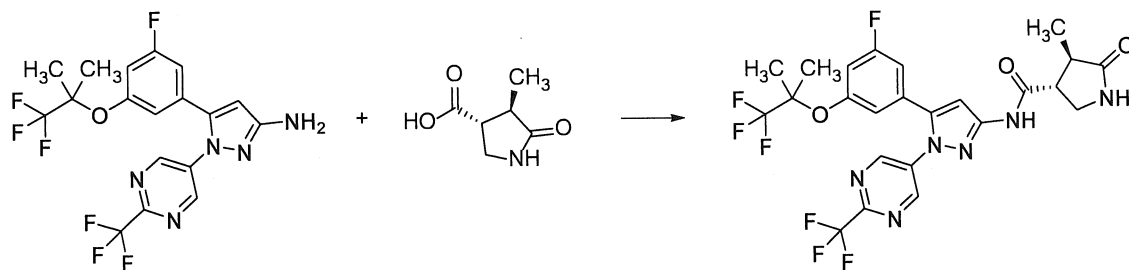


Bổ sung dung dịch chứa axit clohydric 4N vào tert-butyl (5-(3-flo-5-((1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate (315 mg) thu được ở bước 1-7 trong 1,4-dioxan (1,575mL) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 27 giờ 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô. Bổ sung dung dịch nước hòa tan natri hydro cacbonat vào chất cặn, và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 50/50) để tạo ra chất rắn. Bổ sung hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (10/1) vào chất rắn ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được gom lại từ huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (10/1). Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (224 mg) với hiệu suất 87%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,34 (s, 6H), 5,50 (br s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,10 (dt, 1H, $J = 10,1, 2,3$ Hz), 7,21-7,26 (m, 1H), 8,76 (s, 2H).

(Bước 1-9) Điều chế (3R,4R)-N-(5-(3-flu-5-((1,1,1-triflu-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxamit



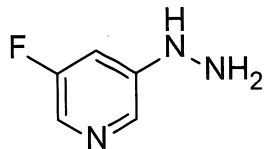
Bổ sung WSC.HCl (28,2 mg) vào dung dịch chứa 5-(3-flu-5-((1,1,1-triflu-2-metylpropan-2-yl)oxy)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-3-amin (60 mg) thu được ở bước 1-8 và axit (3R,4R)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylic (21,0 mg) thu được theo cách tương tự ở bước A-6 trong pyridin (1mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 29 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Bổ sung nước vào chất cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng axit clohydric 1N (hai lần), nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng silica gel (rửa giải: etyl axetat/metanol = 50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (69 mg; bao gồm 4% theo trọng lượng etyl axetat và 1% theo trọng lượng n-hexan) với hiệu suất 86%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,09 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,32 (s, 6H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H, $J = 9,9, 2,3$ Hz), 7,17 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 11,20

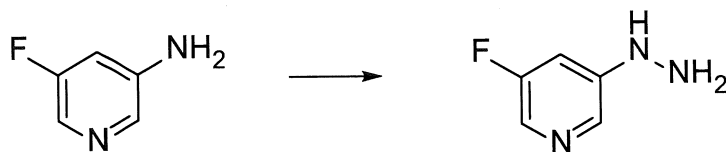
(br s, 1H).

MS (M+H) 575, MS (M-H) 573

[Ví dụ tham khảo C] Điều chế 3-hydrazinyl-5-(triflometyl)pyridin



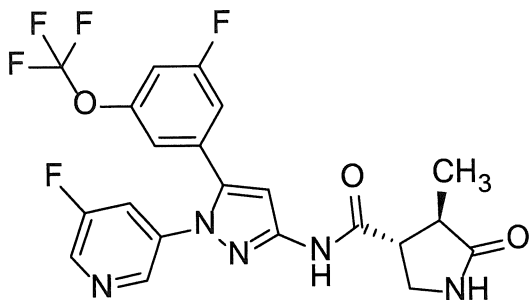
(Bước C-1) Điều chế 3-flo-5-hydrazinylpyridin



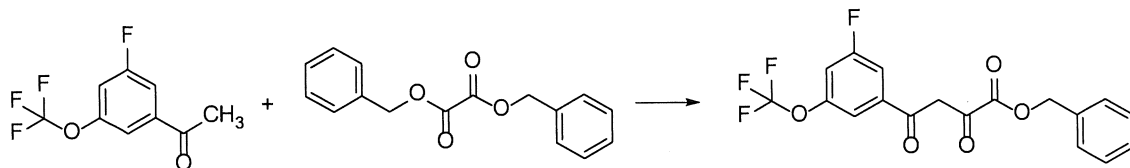
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri nitrit (0,923g) vào dung dịch chứa 5-flopyridin-3-amin (1,5g) trong axit clohydric 6N (15mL) trong nước (7,5mL) trong 2 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ 7 phút. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng từng giọt huyền phù chứa thiếc (II) clorua (6,34g) trong axit clohydric 6N (15mL) trong 3 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước natri hydroxit 8N vào hỗn hợp phản ứng (khoảng 34mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết 8 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Bổ sung hỗn hợp bao gồm methyl tert-butyl ete (6mL)/n-hexan (36mL) vào chất cặn thu được ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom khỏi huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng n-hexan. Chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (965,8 mg) với hiệu suất 57%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,64 (br s, 2H), 5,41 (br s, 1H), 6,99 (dt, 1H, J = 10,8, 2,5 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,97-7,99 (m, 1H).

[Ví dụ 2] Tổng hợp (3R,4R)-N-(5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit

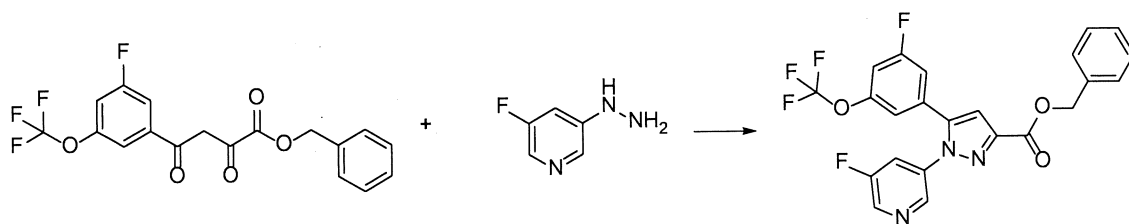


(Bước 2-1) Điều chế benzyl 4-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,4-dioxobutanoat



Bổ sung lithi tert-butoxit (1,982g) vào dung dịch chứa 1-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)etan-1-on (5g) và dibenzyloxalat (6,69g) trong THF (50mL) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 2N (12,5mL), etyl axetat, và nước vào hỗn hợp phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat. Lớp hữu cơ được cô để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục (11,7g).

(Bước 2-2) Điều chế benzyl 5-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

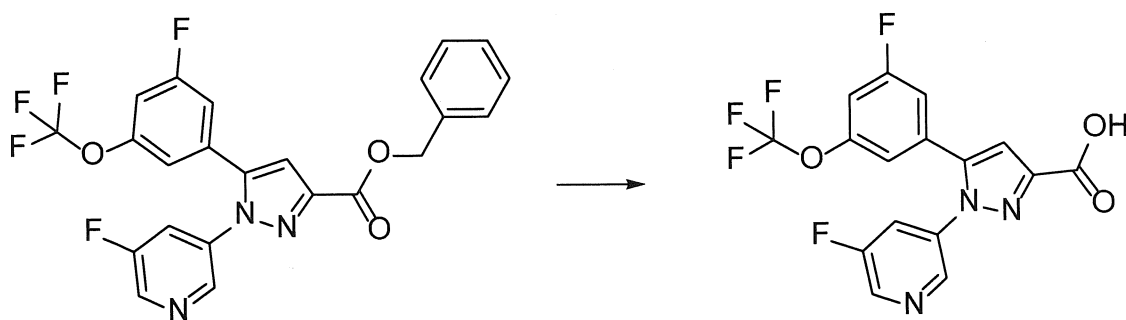


Bổ sung 3-fluoro-5-hydrazinylpyridin (218 mg) thu được ở bước C-1 vào dung dịch chứa sản phẩm thô (800 mg) chứa benzyl 4-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,4-dioxobutanoat thu được ở bước 2-1 trong axit axetic (6mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 19 giờ 42 phút. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Bổ sung toluen vào chất

cặn, và hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/ethyl axetat = 90/10 đến 69/31) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (589,5 mg) với hiệu suất 79% trong 2 bước.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,44 (s, 2H), 6,83-6,86 (m, 1H), 6,93 (ddd, 1H, $J = 8,4, 2,3, 1,6$ Hz), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,60 (ddd, 1H, $J = 8,6, 2,5, 1,8$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,53 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz).

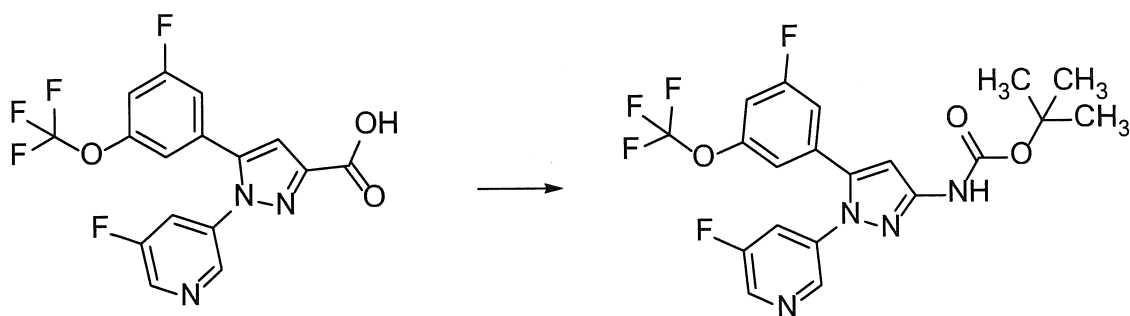
(Bước 2-3) Điều chế axit 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylic



Bổ sung 5% theo trọng lượng paladi trên cacbon (88 mg) vào dung dịch chứa benzyl 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (589,5 mg) thu được ở bước 2-2 trong ethyl axetat (5,90mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro 1 atm ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi không khí được thay bằng nito, paladi trên cacbon được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng bằng Celite. Celite đã được sử dụng được rửa bằng hỗn hợp bao gồm ethyl axetat/metanol (9/1). Dịch lọc thu được được kết hợp và cô. Bổ sung toluen vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Chất cặn được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (425,9 mg) với hiệu suất 89%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 7,06-7,09 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (ddd, 1H, $J = 9,2, 2,4, 1,5$ Hz), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,96 (ddd, 1H, $J = 9,2, 2,5, 2,1$ Hz), 8,44-8,47 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 13,23 (br s, 1H).

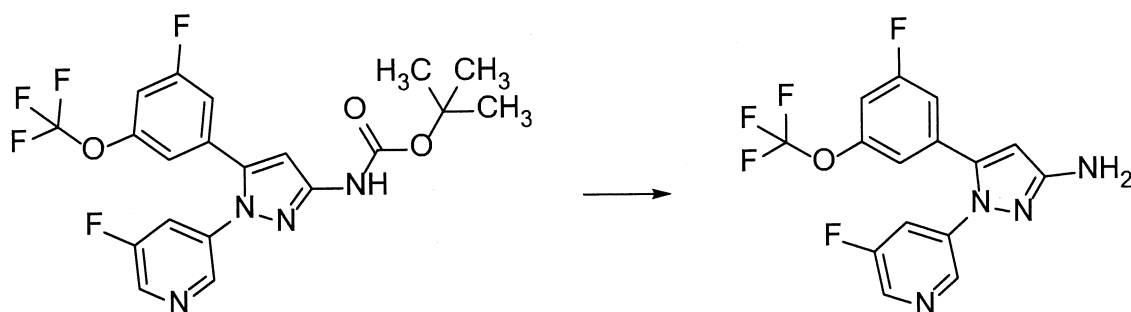
(Bước 2-4) Điều chế tert-butyl (5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate



Bổ sung diphenylphosphoryl azit (0,286mL) vào dung dịch chứa axit 5-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (425,9 mg) thu được ở bước 2-3 và triethylamin (0,370mL) trong tert-butanol (4,26mL)/toluen (8,52mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 14 giờ 50 phút. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Bổ sung nước vào chất cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Bổ sung hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (1/1) vào chất cặn ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Các chất không hòa tan được lọc ra và rửa bằng hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat (1/1). Dịch lọc thu được được kết hợp và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 90/10 đến 69/31) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (207,4 mg) với hiệu suất 41%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,48 (s, 9H), 6,90 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,40 (ddd, 1H, $J = 9,1, 2,4, 1,5$ Hz), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H, $J = 9,5, 2,5, 2,1$ Hz), 8,32-8,34 (m, 1H), 8,61 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 10,05 (br s, 1H).

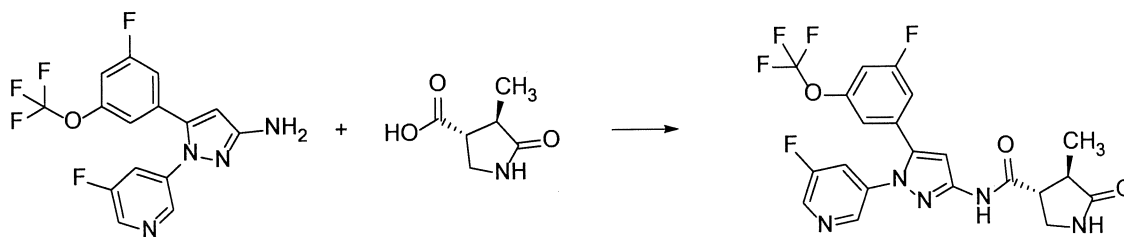
(Bước 2-5) Điều chế 5-(3-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-amin



Bổ sung axit trifloaxetic (2,07mL) vào tert-butyl (5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate (207,4 mg) thu được ở bước 2-4 trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ 40 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch nước natri hydroxit 8N (khoảng 3,36mL) vào hỗn hợp này ở 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 64/36 đến 43/57) để tạo ra chất rắn. Bổ sung n-hexan vào chất rắn ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom khỏi huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng n-hexan. Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100,0 mg; bao gồm 0,21% theo trọng lượng etyl axetat) với hiệu suất 62%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,89 (br s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,93 (ddd, 1H, $J = 8,6, 2,3, 1,4$ Hz), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,43 (dt, 1H, $J = 9,2, 2,5$ Hz), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,36 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz).

(Bước 2-6) Điều chế ((3R,4R)-N-(5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit



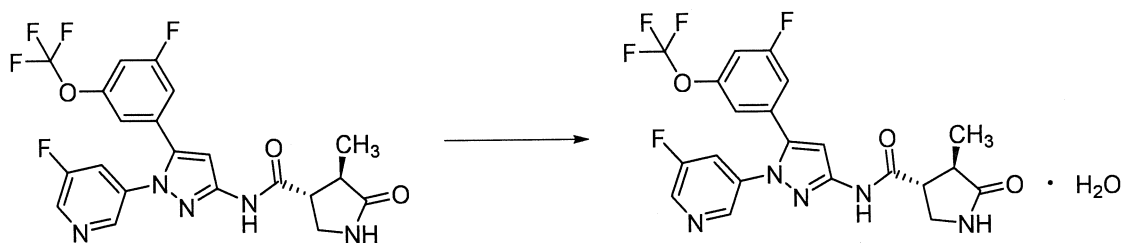
Bổ sung WSC·HCl (24,5 mg) vào dung dịch chứa 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-amin (38 mg; bao gồm 0,21% theo trọng lượng etyl axetat) thu được ở bước 2-5 và axit (3R,4R)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylic (18,3 mg) thu được theo cách tương tự ở bước A-6 trong pyridin (0,380mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 54 phút. Bổ sung axit (3R,4R)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic (18 mg) thu được theo cách tương tự ở bước A-6 và WSC.HCl (25 mg) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung 10% theo trọng lượng dung dịch nước axit xitric vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng silica gel (rửa giải: etyl axetat/metanol = 97/3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục. Bổ sung hỗn hợp bao gồm n-hexan/etyl axetat vào hợp chất nêu ở đề mục ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom khỏi huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng n-hexan. Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 70°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (46,6 mg; bao gồm 3,5% theo trọng lượng n-hexan) với hiệu suất 87%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,09 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,49-2,59 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H, $J = 9,2, 2,3, 1,4$ Hz), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,77 (ddd, 1H, $J = 9,7, 2,5, 2,1$ Hz), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,63 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 11,10 (br s, 1H).

MS (M+H) 482, MS (M-H) 480

(Bước 2-7) Điều chế monohydrat của ((3R,4R)-N-(5-(3-flu-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit



Bổ sung etanol (0,6mL) vào ((3R,4R)-N-(5-(3-flu-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit (200 mg), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C để tạo ra dung dịch. Dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt nước (1,2mL) vào dung dịch ở nhiệt

độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp bao gồm etanol/nước (= 1/2). Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (192 mg) với hiệu suất 92%.

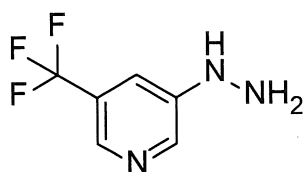
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,09 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H, $J = 9,2, 2,3, 1,4$ Hz), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,77 (ddd, 1H, $J = 9,6, 2,3, 2,1$ Hz), 8,36-8,40 (m, 1H), 8,64 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 11,11 (br s, 1H).

Phân tích thành phần

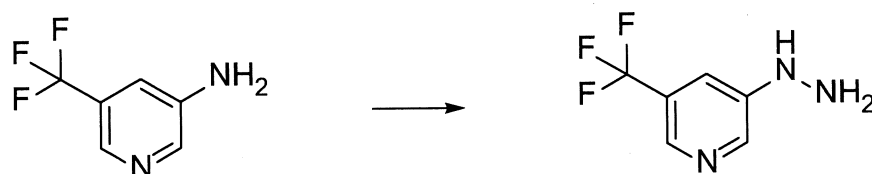
Theo tính toán: C 50,51% trọng lượng, H 3,63% trọng lượng, N 14,02% trọng lượng

Theo quan sát: C 50,61% trọng lượng, H 3,46% trọng lượng, N 13,95% trọng lượng

[Ví dụ tham khảo D] Điều chế 3-hydrazinyl-5-(triflometyl)pyridin



(Bước D-1) Điều chế 3-hydrazinyl-5-(triflometyl)pyridin



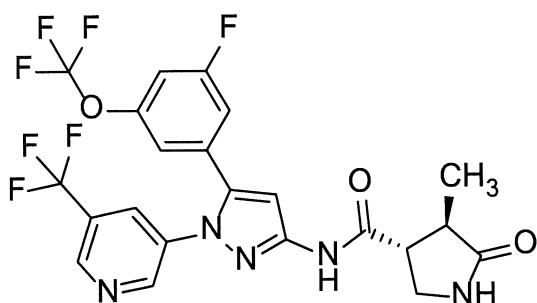
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri nitrit (1,277g) trong nước (15mL) vào dung dịch chứa 5-(triflometyl)pyridin-3-amin (3g) trong axit clohydric 6N (30mL) trong 2 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt huyền phù chứa thiếc (II) clorua (8,77g) trong axit clohydric 6N (30mL) vào hỗn hợp phản ứng trong 3 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 28 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ 9 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch nước natri hydroxit 8N (khoảng 68mL) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ tạo thành được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Bổ sung tinh thể hạt

của hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp một cách riêng biệt theo cách tương tự với bước này vào chất cặn thu được. Bổ sung hỗn hợp bao gồm diisopropylete (2mL)/n-hexan (30mL) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom khỏi huyền phù bằng cách lọc và rửa bằng n-hexan. Chất rắn được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8464g) với hiệu suất 87%.

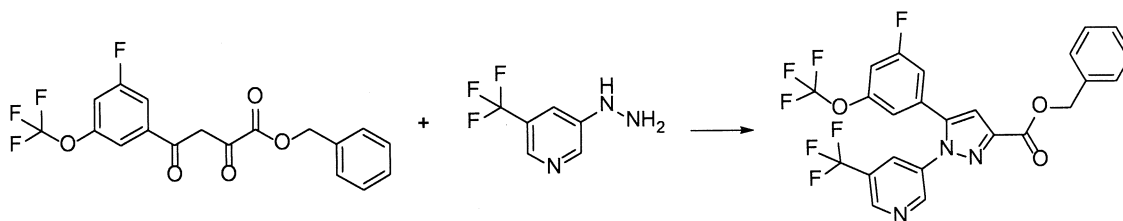
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,69 (br s, 2H), 5,49 (br s, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,34 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz).

Tinh thể hạt của hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng ở bước D-1 thu được bằng cách tinh chế chất cặn thu được theo cách tương tự ở bước D-1 bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 1/1).

[Ví dụ 3] Tổng hợp ((3R,4R)-N-(5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit



(Bước 3-1) Điều chế benzyl 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat

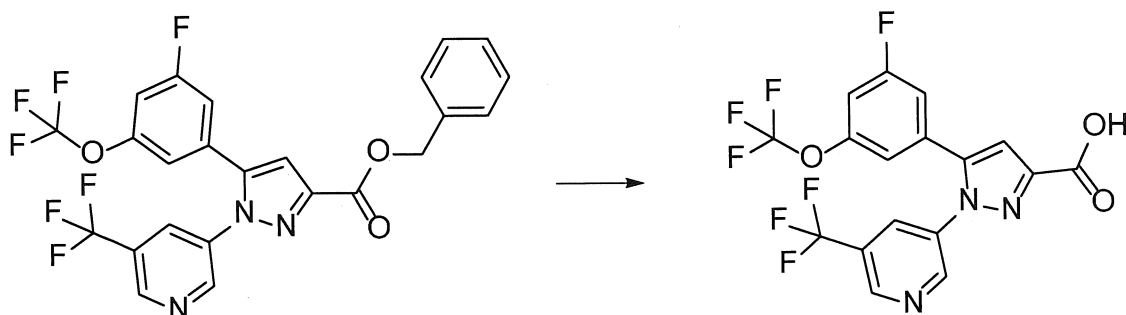


Bổ sung 3-hydrazinyl-5-(triflometyl)pyridin (304 mg) thu được ở bước D-1 vào dung dịch chứa sản phẩm thô (800 mg) của benzyl 4-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-2,4-dioxobutanoat thu được ở bước 2-1 trong axit axetic (6mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 22 giờ 30

phút. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Bổ sung toluen vào chất cặn và cô. Quy trình này được thực hiện lần nữa. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/ethyl axetat = 97/3 đến 70/30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (640 mg) với hiệu suất 78% trong 2 bước.

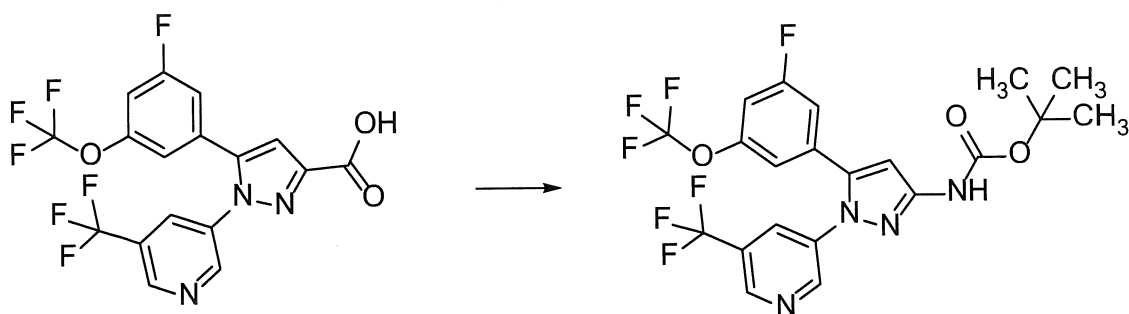
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,45 (s, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,94 (ddd, 1H, $J = 8,3, 2,3, 1,6$ Hz), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,69 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 8,88-8,92 (m, 1H).

(Bước 3-2) Điều chế 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylic acid



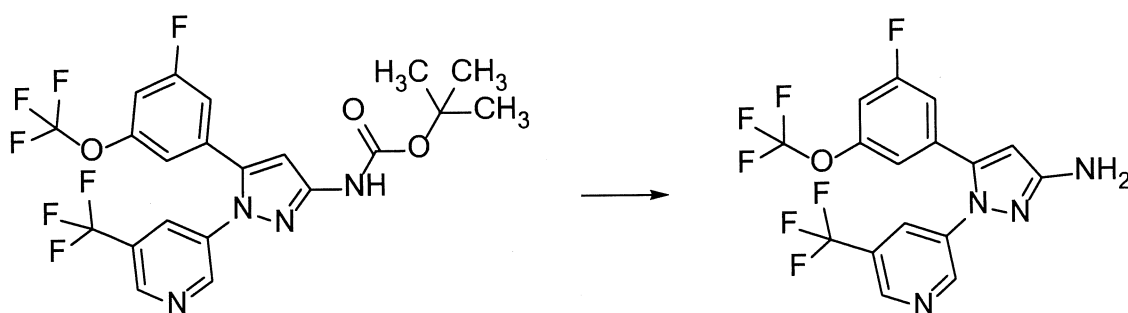
Bổ sung 5% theo trọng lượng paladi trên cacbon (32 mg) vào dung dịch chứa benzyl 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylat (640 mg) thu được ở bước 3-1 trong ethyl axetat (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro 1 atm trong 2 giờ. Sau khi không khí được thay bằng khí nitơ, THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Paladi trên cacbon được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng bằng Celite. Celite được sử dụng được rửa bằng THF. Dịch lọc thu được được kết hợp và cô. Bổ sung n-hexan vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Quy trình này được thực hiện lần nữa. Chất cặn được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra sản phẩm thô chứa hợp chất nêu ở đề mục (525 mg).

(Bước 3-3) Điều chế tert-butyl (5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbammat



Bổ sung diphenylphosphoryl azit (0,311mL) vào dung dịch chứa sản phẩm thô (525 mg) của axit 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-cacboxylic thu được ở bước 3-2 và trietylamin (0,403mL) trong tert-butanol (5mL)/toluen (10mL) trong môi trường argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 97/3 đến 70/30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (420 mg) với hiệu suất 68% trong 2 bước. Việc tạo thành hợp chất nêu ở đề mục được xác nhận bằng phép sắc ký lớp mỏng (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 4/1, giá trị Rf: 0,46).

(Bước 3-4) Điều chế 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-amin

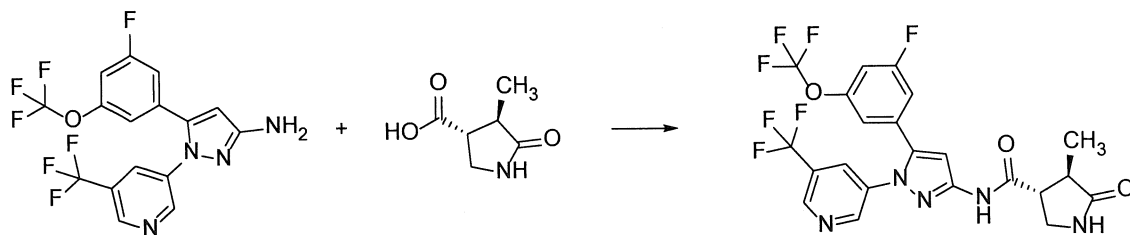


Bổ sung trifloaxit axetic (3mL) vào tert-butyl (5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamate (420 mg) thu được ở bước 3-3 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô. Bổ sung toluen vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Quy trình này được thực hiện lần nữa. Bổ sung etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa vào chất cặn. Hỗn hợp này được tách. Lớp hữu cơ thu được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Chất cặn được

ting chế bằng phép sắc ký cột silica gel (rửa giải: n-hexan/etyl axetat = 92/8 đến 20/80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (313 mg) với hiệu suất 93%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (br s, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,94 (ddd, 1H, $J = 8,4, 2,2, 1,3$ Hz), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,57 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,71-8,74 (m, 1H).

(Bước 3-5) Điều chế ((3R,4R)-N-(5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxamit



Bổ sung WSC.HCl (31,1 mg) vào dung dịch chứa 5-(3-flo-5-(triflometoxy)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-amin (60 mg) thu được ở bước 3-4 và axit (3R,4R)-4-metyl-5-oxopyrrolidin-3-cacboxylic (23,3 mg) thu được theo cách tương tự ở bước A-6 trong pyridin (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tách. Lớp hữu cơ thu được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Bổ sung toluen vào chất cặn, và hỗn hợp này được cô. Quy trình này được thực hiện lần nữa. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng silica gel (rửa giải: etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (75 mg) với hiệu suất 96%.

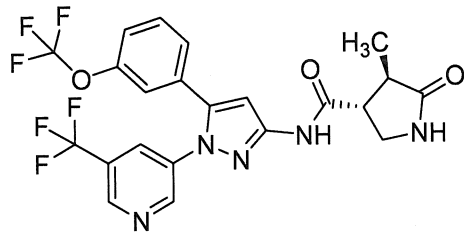
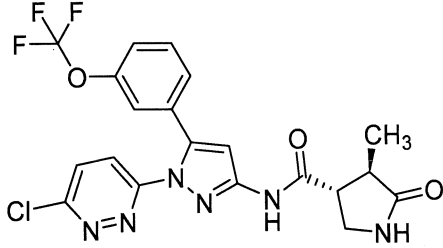
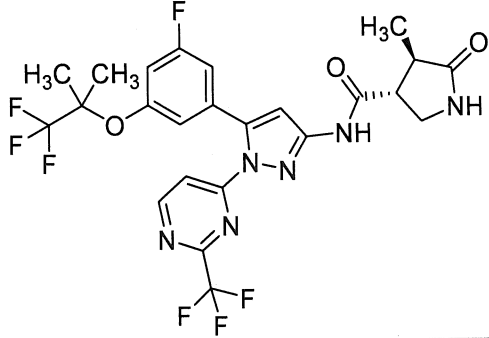
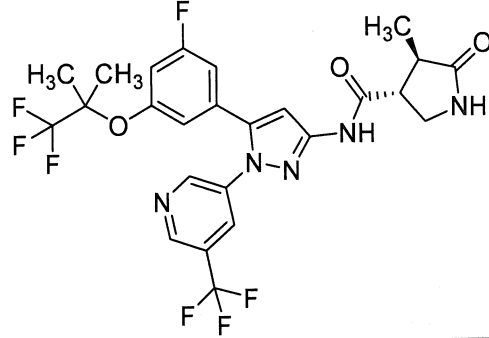
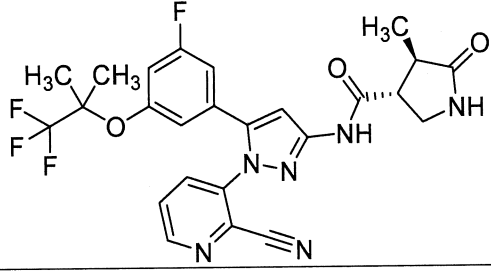
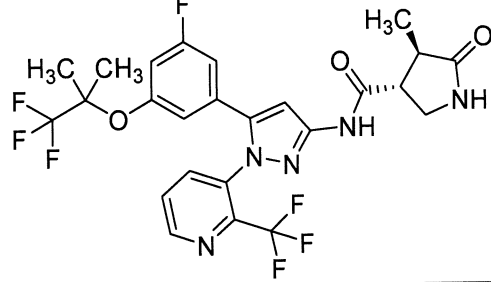
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 2H), 6,51 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,81-8,85 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H).

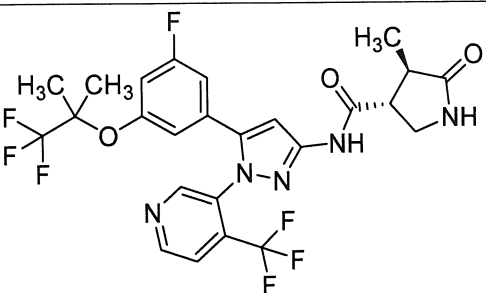
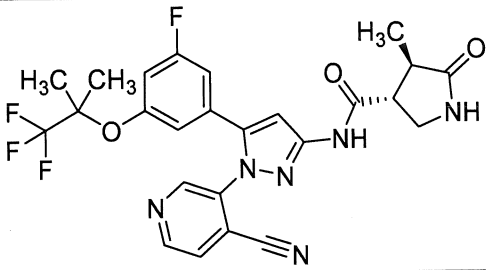
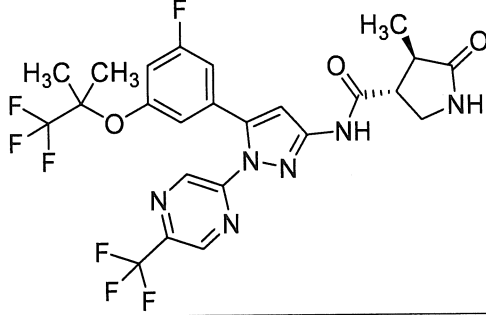
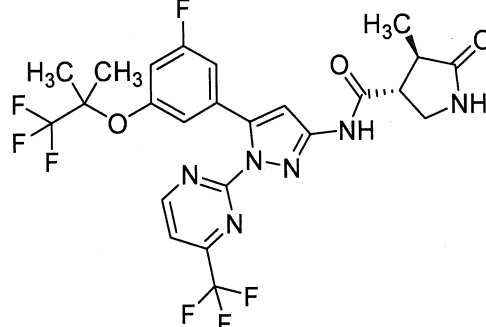
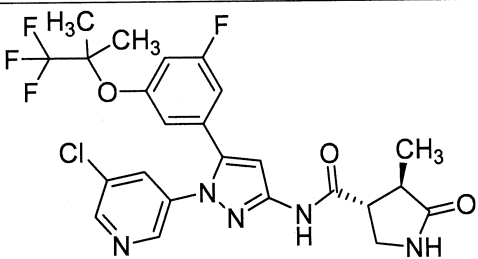
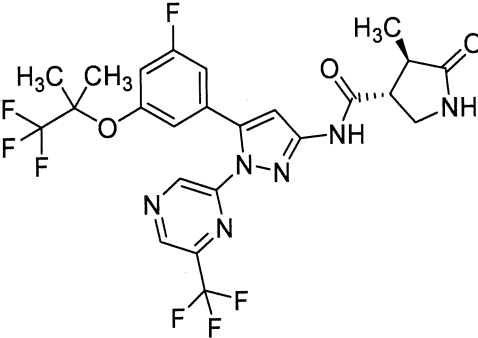
MS (M+H) 532, MS (M-H) 530

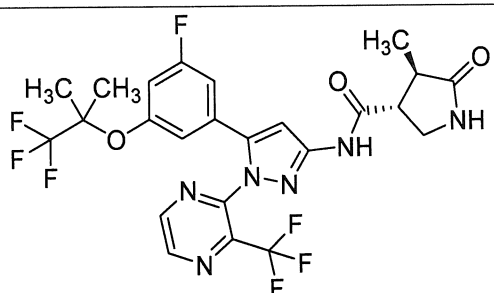
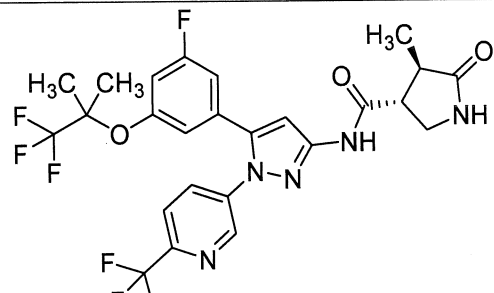
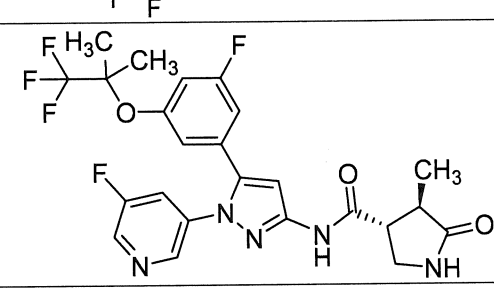
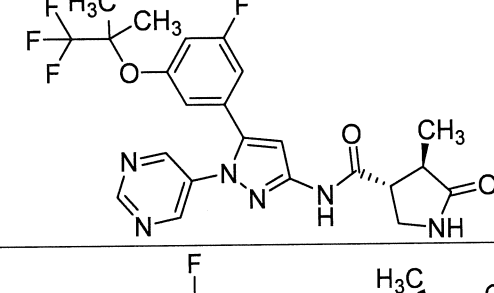
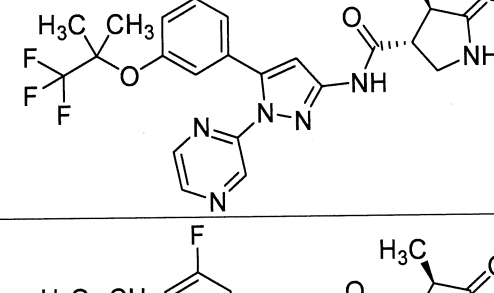
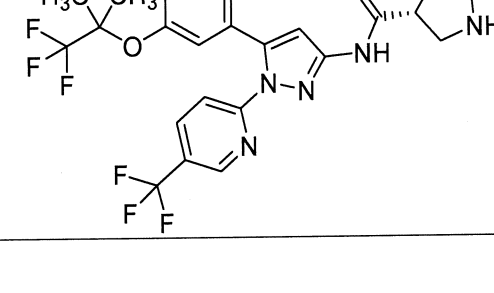
Các hợp chất theo ví dụ khác thu được theo cách tương tự với quy trình điều chế chung và ví dụ ở trên, và theo các phương pháp đã biết khác, nếu cần. Các bảng dưới đây thể hiện cấu trúc và dữ liệu về đặc điểm vật lý đối với hợp chất theo ví dụ 1

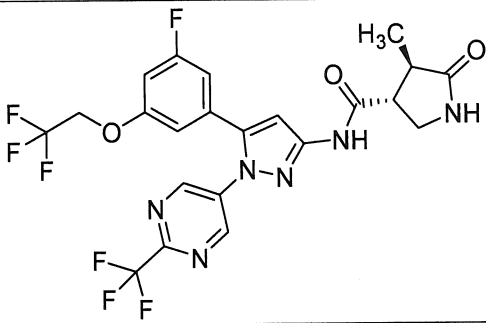
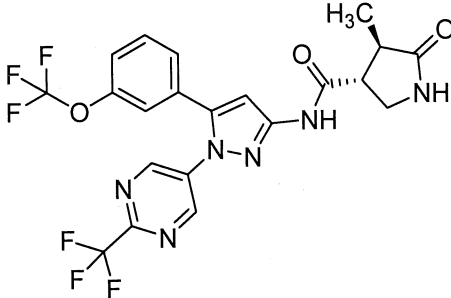
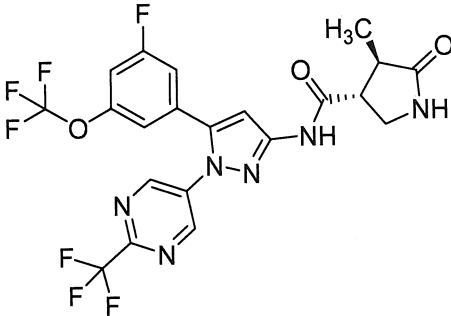
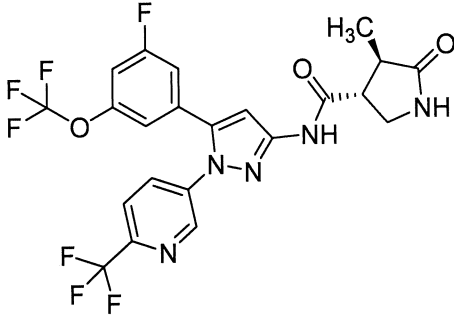
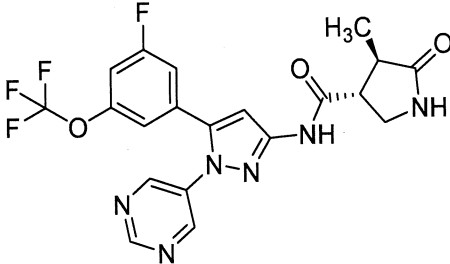
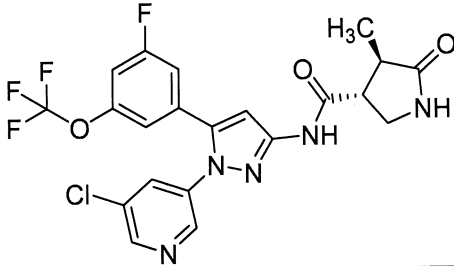
đến 38.

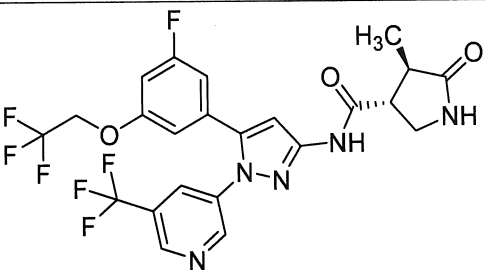
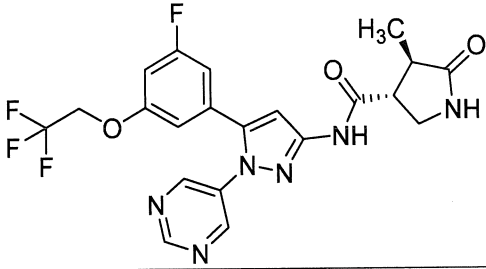
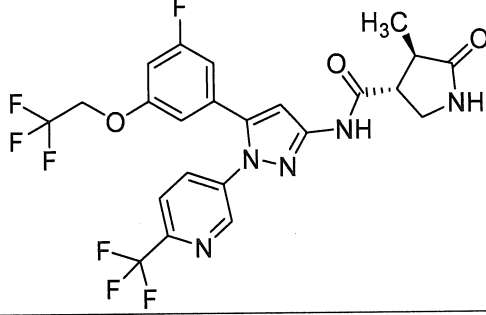
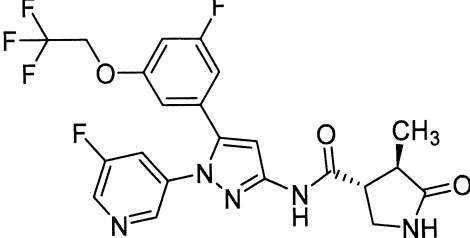
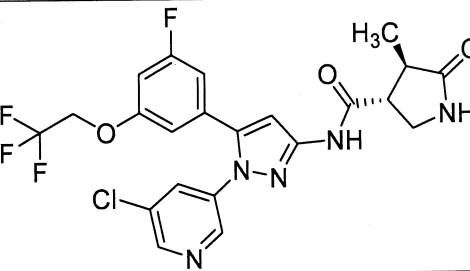
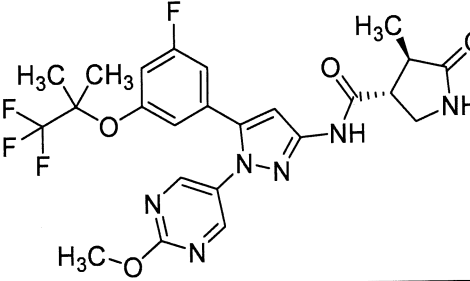
Ví dụ	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	
6	

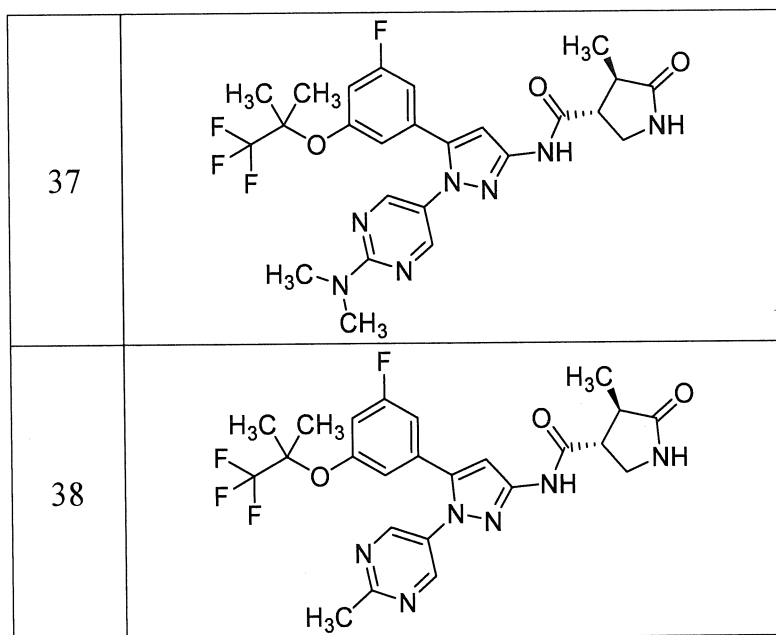
7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	

25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	
36	



Ví dụ	¹ H-NMR	MS (M+H)	MS (M-H)
1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,32 (s, 6H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H, J = 9,9, 2,3 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 11,20 (br s, 1H).	575	573
2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 2,49-2,59 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,42 (ddd, 1H, J = 9,2, 2,3, 1,4 Hz), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,77 (ddd, 1H, J = 9,7, 2,5, 2,1 Hz), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 11,10 (br s, 1H).	482	480
3	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,35 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 2H), 6,51 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,73 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,81-8,85 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H).	532	530
4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,20 (s, 9H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,66 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 6,86 (dt, 1H, J = 10,6, 2,3 Hz), 7,02 (dq, 1H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H, J = 2,5, 1,4 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,98 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 11,13 (s, 1H).	453	451

5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,53-2,57 (m, 1H), 3,05 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 9,6, 2,3 Hz), 8,34 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 11,08 (s, 1H).	464	462
6	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,05 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,87 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,08 (s, 1H).	480	478
7	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,11 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,60 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,01 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,78 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,96 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 11,12 (s, 1H).	514	512
8	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,53-2,59 (m, 1H), 3,07 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 11,15 (s, 1H).	481	479
9	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,10 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,43 (d, 6H, J = 0,9 Hz), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,09 (q, 1H, J = 8,7 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,47 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,23 (ddd, 1H, J = 9,4, 2,2, 1,4 Hz), 7,69 (br s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 9,05 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 11,28 (br s, 1H).	575	573
10	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,29 (s, 6H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,05 (q, 1H, J = 8,4 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,79 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,20 (ddd, 1H, J = 9,0, 2,2, 1,4 Hz), 7,68 (br s, 1H), 8,10 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 8,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,96 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 11,10 (br s, 1H).	574	572

11	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,34 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,37 (s, 6H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,99 (ddd, 1H, J = 8,5, 8,5, 8,5 Hz), 3,58-3,67 (m, 2H), 5,84 (br s, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,78 (dt, 1H, J = 9,6, 2,1 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,54-8,57 (br m, 1H), 8,73 (dd, 1H, J = 4,5, 1,5 Hz).	531	529
12	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,28 (s, 6H), 1,33 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,83-2,99 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 6,01 (br s, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H, J = 9,6, 2,3 Hz), 6,74-6,76 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,81 (dd, 1H, J = 4,5, 1,3 Hz).	574	572
13	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,21 (s, 6H), 2,54-2,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, 1H, J = 8,4, 8,4, 8,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 6,49-6,51 (m, 1H), 7,03 (dt, 1H, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,86 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 11,00 (br s, 1H).	574	572
14	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,33-1,39 (m, 9H), 2,85-3,01 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 2H), 5,83 (br s, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,78 (dt, 1H, J = 9,6, 2,3 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,53 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 5,5 Hz).	531	529
15	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,10 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,38 (s, 6H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,08 (q, 1H, J = 8,8 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,47 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,96 (br s, 1H), 7,06 (dt, 1H, J = 10,2, 2,2 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,27 (dt, 1H, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,69 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,18 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 11,27 (br s, 1H).	575	573
16	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,40 (s, 6H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,04 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 9,1 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,96 (br s, 1H), 7,04 (dt, 1H, J = 10,1, 2,2 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,19 (dt, 1H, J = 9,3, 1,8 Hz), 7,68 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 9,04 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 11,39 (br s, 1H).	575	573
17	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30 (s, 6H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (ddd, 1H, J = 9,0, 2,3, 1,4 Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,1, 2,1 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 2,1, 0,5 Hz), 8,63 (dd, 1H, J = 2,1, 0,5 Hz).	540	538

	Hz), 11,06 (br s, 1H).		
18	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,10 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,40 (d, 6H, J = 0,7 Hz), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,08 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,47 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,07 (dt, 1H, J = 10,0, 2,3 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H, J = 9,4, 2,4, 1,2 Hz), 7,69 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 11,25 (br s, 1H).	575	573
19	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,27 (s, 6H), 2,54-2,60 (m, 1H), 3,08 (ddd, 1H, J = 8,4, 8,4, 8,4 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 6,51-6,53 (m, 1H), 7,05 (dt, 1H, J = 10,0, 2,3 Hz), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 8,97 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 9,05 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,03 (br s, 1H).	575	573
20	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,27 (s, 6H), 2,48-2,59 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,71 (br s, 1H), 7,10 (dt, 1H, J = 10,1, 2,3 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,13 (s, 1H).	574	572
21	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 6,73-6,75 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (ddd, 1H, J = 9,2, 2,3, 1,6 Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,78 (ddd, 1H, J = 9,5, 2,7, 2,1 Hz), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H, J = 2,7, 0,5 Hz), 11,07 (br s, 1H).	524	522
22	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,31 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,08 (ddd, 1H, J = 9,9, 2,3, 2,2 Hz), 7,11 (s, 1H), 7,18 (ddd, 1H, J = 9,1, 2,3, 1,5 Hz), 7,68 (br s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 11,11 (br s, 1H).	507	505
23	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,33 (s, 6H), 2,51-2,57 (m, 1H), 3,05 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,80-6,82 (m, 1H), 7,01 (dt, 1H, J = 10,1, 2,3 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,66 (br s, 1H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 11,13 (br s, 1H).	507	505

24	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,33 (s, 6H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,8 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 7,04 (dt, 1H, J = 10,1, 2,3 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,21 (ddd, 1H, J = 9,0, 2,4, 1,2 Hz), 7,68 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,42 (dd, 1H, J = 8,9, 2,2 Hz), 8,63 (dd, 1H, J = 1,6, 0,9 Hz), 11,14 (br s, 1H).	574	572
25	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 2,51-2,57 (m, 1H), 3,06 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 4,80 (q, 2H, J = 8,9 Hz), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,67 (br s, 1H), 8,89 (s, 2H), 11,19 (br s, 1H).	547	545
26	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,34 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,05 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,60-3,65 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,77 (s, 2H), 8,98 (br s, 1H).	515	513
27	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,36 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,02 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,60-3,68 (m, 2H), 6,14 (br s, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,80 (s, 2H).	533	531
28	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,49-2,59 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 9,4 Hz), 3,24 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,09 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,16 (br s, 1H).	532	530
29	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,8 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,16 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,68 (br s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,18 (s, 1H), 11,14 (br s, 1H).	465	463
30	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,35 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,84-2,92 (m, 1H), 2,99 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,56-3,67 (m, 2H), 6,17 (br s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,64 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 8,40 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,76 (br s, 1H).	498	496

31	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,51-2,57 (m, 1H), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 4,79 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H), 8,93-8,94 (m, 1H), 11,09 (br s, 1H).	546	544
32	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,05 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,82 (q, 2H, J = 8,9 Hz), 6,88 (dt, 1H, J = 9,1, 1,7 Hz), 6,98 (br s, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,68 (br s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 11,11 (br s, 1H).	479	477
33	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,06 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,46 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,80 (q, 2H, J = 8,9 Hz), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,68 (br s, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,13 (br s, 1H).	546	544
34	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 4,82 (q, 2H, J = 8,9 Hz), 6,81 (ddd, 1H, J = 9,1, 2,3, 1,2 Hz), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,73 (ddd, 1H, J = 9,6, 2,5, 2,3 Hz), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H, J = 2,5, 0,5 Hz), 11,07 (br s, 1H).	496	494
35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,34 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,56-3,65 (m, 2H), 4,31 (q, 2H, J = 7,9 Hz), 6,51 (br s, 1H), 6,61-6,65 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,65 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 9,17 (br s, 1H).	512	510
36	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,31 (s, 6H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,04 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,22 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,44 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,94 (s, 3H), 6,76 (br s, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,17 (dt, 1H, J = 8,9, 1,9 Hz), 7,68 (br s, 1H), 8,59 (s, 2H), 11,05 (br s, 1H).	537	535
37	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30 (s, 6H), 2,51-2,58 (m, 1H), 3,02 (ddd, 1H, J = 8,6, 8,6, 8,6 Hz), 3,13 (s, 6H), 3,22 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,72-6,73 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,67 (br s, 1H), 8,31 (s, 2H), 10,98 (br s,	550	548

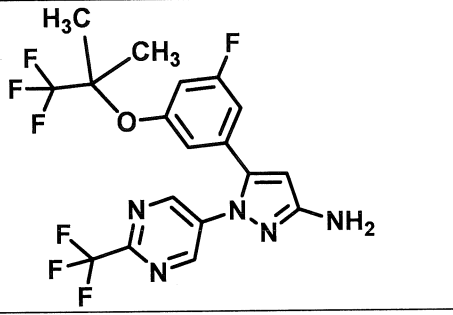
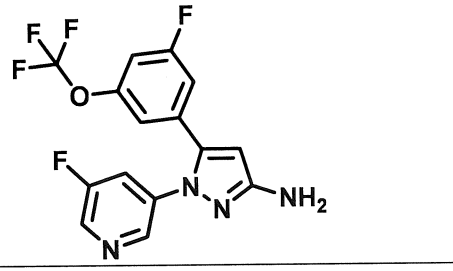
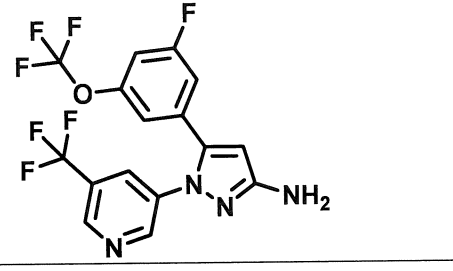
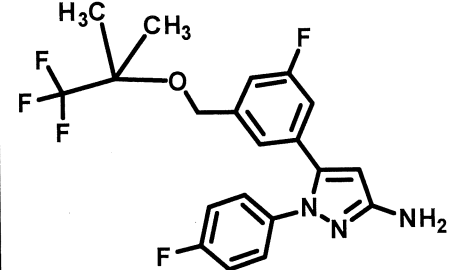
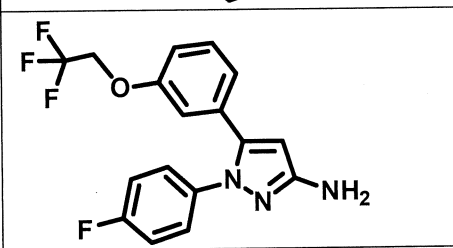
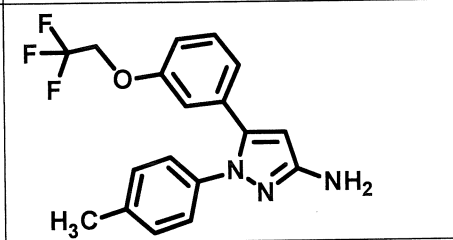
	1H).		
38	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,30 (s, 6H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,04 (q, 1H, J = 8,9 Hz), 3,23 (t, 1H, J = 9,0 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 6,77 (br s, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,18 (dt, 1H, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,68 (br s, 1H), 8,63 (s, 2H), 11,09 (br s, 1H).	521	519

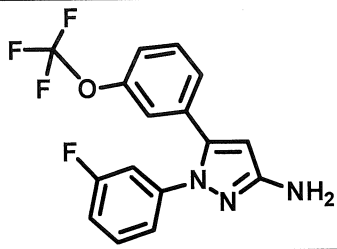
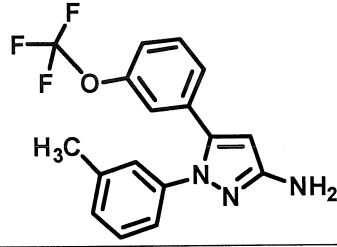
Hợp chất A đến E như thể hiện ở bảng dưới đây thu được theo phần mô tả trong công bố quốc tế số WO 2013/031922.

Hợp chất A	
Hợp chất B	
Hợp chất C	
Hợp chất D	
Hợp chất E	

Chất chuyển hóa 1 đến 3 (tức là, chất chuyển hóa của hợp chất theo ví dụ 1 đến 3) và chất chuyển hóa A đến E (tức là, chất chuyển hóa của hợp chất A đến E), mỗi

trong số chúng được thể hiện ở bảng dưới đây, thu được theo ví dụ 1 đến 3 dưới đây và theo phần mô tả trong công bố quốc tế số WO 2013/031922.

Chất chuyển hóa 1	
Chất chuyển hóa 2	
Chất chuyển hóa 3	
Chất chuyển hóa A	
Chất chuyển hóa B	
Chất chuyển hóa C	

Chất chuyển hóa D	
Chất chuyển hóa E	

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Hoạt tính ức chế SGLT1 của các hợp chất thử nghiệm (giá trị IC_{50}) được tính toán dựa trên lượng hấp thụ nội bào của α -methyl-D-glucopyranosit (^{14}C -AMG) được đánh dấu được vận chuyển bởi SGLT1.

1) Tạo ra plasmid biểu hiện SGLT1 người

Đoạn DNA chứa SGLT1 người được khuếch đại bằng PCR (Phản ứng chuỗi polymeraza) bằng cách sử dụng pCMV6-hSGLT1 (OriGene) làm khuôn mẫu. Trong SGLT1 người, trình tự nhận dạng và phân cắt *NheI* được thêm vào phần đầu của trình tự đồng thuận Kozac bắt nguồn từ vectơ, và codon kết thúc, TAG, và trình tự nhận dạng và phân cắt *Sall* được thêm vào phần gần cuối của vùng dịch mã protein của SGLT1 người. Đoạn DNA tinh khiết được phân cắt bằng enzym giới hạn *NheI* và *Sall*, sau đó thất bằng pcDNA3,1 (+) mà được phân cắt bằng *NheI* và *XhoI*, nhờ đó tạo thành plasmid biểu hiện SGLT1 người, pcDNA-hSGLT1. Trình tự axit nucleic của SGLT1 người được chèn vào vectơ hoàn toàn giống với vùng được dịch mã protein của trình tự SGLT1 người (Số truy cập NM_000343) được đăng ký tại ngân hàng gen (GenBank), và trình tự của phần được kết nối với vectơ là như mong đợi.

2) Thiết lập các dòng tế bào biểu hiện ổn định SGLT1

Plasmid biểu hiện SGLT người, pcDNA-hSGLT1, được chuyển nạp vào mỗi tế bào CHO-K1 bằng Lipofectamin 2000 (Invitrogen) và được nuôi cấy với sự có mặt của G418 (Nacalai Tesque) để chọn lọc dòng tế bào kháng thuốc.

Dòng tế bào có tỉ lệ cao nhất (tỉ lệ S/B) giữa lượng hấp thụ nội bào của ^{14}C -AMG mỗi tế bào so với lượng hấp thụ nội bào của ^{14}C -AMG sau khi điều trị bằng chất ức chế SGLT, phlorizin, được chọn làm dòng tế bào biểu hiện SGLT1 người từ dòng tế bào kháng thuốc.

3) Đánh giá hoạt tính ức chế SGLT1

Dòng tế bào biểu hiện ổn định SGLT1 người được cấy với lượng 5×10^4 tế bào/giếng trên đĩa 96 giếng BioCoatTM Poly-D-Lyzine bằng Lid (Becton, Dickinson và Company) và nuôi cấy ở 37°C trong CO_2 5% qua đêm. Môi trường được thay thế bằng chất đệm Na(-)100 μL /giếng (140mM cholin clorua, 2mM KCl, 1mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 , 10mM HEPES, 5mM Tris, pH 7,4), và sau đó hỗn hợp được để yên ở 37°C trong CO_2 5% trong 20 phút. Sau khi loại bỏ chất đệm Na(-), bổ sung vào đó dung dịch hợp chất thử nghiệm, với lượng 40 μL /giếng, được điều chế bằng chất đệm Na(+) (140mM NaCl, 2mM KCl, 1mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 , 10mM HEPES, 5mM Tris, pH 7,4) bao gồm BSA. Sau đó, bổ sung vào đó chất đệm Na(+) bao gồm 8 kBq của ^{14}C -AMG và 2mM AMG với lượng 40 μL /giếng, và hỗn hợp được trộn đều. Đối với mẫu trắng, chất đệm Na(-) bao gồm BSA được bổ sung với lượng 40 μL /giếng, và ngoài ra, chất đệm Na(-) bao gồm 8 kBq của ^{14}C -AMG và 2mM AMG được bổ sung vào với lượng 40 μL /giếng, và hỗn hợp được trộn đều. Sau khi ủ bằng cách để yên trong 1 giờ ở 37°C trong CO_2 5%, các tế bào được rửa hai lần bằng dung dịch đệm rửa đã được làm lạnh bằng đá (100mM AMG, 140mM colin clorua, 2mM KCl, 1mM MgCl_2 , 1mM CaCl_2 , 10mM HEPES, 5mM Tris, pH 7,4) với lượng 100 μL /giếng để dừng phản ứng. Dịch phân giải tế bào được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 0,2N với lượng 50 μL /giếng. Trong đánh giá về khả năng hấp thụ của ^{14}C -AMG, tổng lượng lysat tế bào được chuyển vào đĩa OptiPlate 96 (Perkin-Elmer) bằng MicroScint-40 (Perkin-Elmer) với lượng 100 μL /giếng được phân phối và ^{14}C của CPM được đo bằng TOPCOUNT NXT (Perkin-Elmer).

Dữ liệu được tính toán bằng cách lấy giá trị trung bình của CPM cho mỗi giếng được xử lý trừ đi giá trị trung bình của CPM cho giếng trống. Tỷ lệ ức chế đối với mỗi hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ được tính theo công thức sau:

$$[(A-B)/A] \times 100$$

trong đó A là dữ liệu kiểm soát dung môi và B là dữ liệu xử lý với từng hợp chất thử nghiệm.

Mỗi giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50%) đối với mỗi hợp chất thử nghiệm được tính toán dựa trên hai nồng độ trước và sau tỷ lệ ức chế 50% và tỷ lệ ức chế. Kết quả của các hợp chất ví dụ được thể hiện ở bảng dưới đây.

Ví dụ	hSGLT1 IC ₅₀ (μM)	Ví dụ	hSGLT1 IC ₅₀ (μM)
1	0,0019	20	0,0012
2	0,014	21	0,0012
3	0,0086	22	0,0034
4	0,023	23	0,011
5	0,022	24	0,0053
6	0,009	25	0,0057
7	0,017	26	0,047
8	ức chế 45% trong 0,3 μM	27	0,03
9	0,073	28	0,0072
10	0,0012	29	0,052
11	0,0084	30	0,0027
12	0,0043	31	0,0057
13	0,0029	32	0,069
14	0,0037	33	0,0059
15	0,0061	34	0,0098
16	0,083	35	0,0046
17	0,0013	36	0,0019
18	0,029	37	0,00098
19	0,029	38	0,004

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Thử nghiệm Ames (Thử nghiệm đột biến ngược)

Mỗi chất chuyển hóa 1 đến 3 và chất chuyển hóa A đến E được thử nghiệm ở

đây. Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá tiềm năng gây ra đột biến ngược trong ở các chủng *Salmonella typhimurium* chuẩn (TA98, TA1537, TA100, và TA1535) và *Escherichia coli* (WP2uvrA) của mỗi chất chuyển hóa khi có hoặc không có hệ thống hoạt hóa chuyển hóa ở gan chuột (hỗn hợp S9).

Dung môi được sử dụng trong ở đây là dimetyl sulfoxit (DMSO, 100 μ L/đĩa).

Thử nghiệm này được thực hiện bằng phương pháp ủ sơ bộ có hoặc không có hỗn hợp S9. Khi thực hiện thử nghiệm mà không có hỗn hợp S9, dung dịch đệm natri phosphat (pH 7,4) được thêm vào.

0,5mL hỗn hợp S9 hoặc 0,5mL dung dịch đệm natri phosphat 0,1 mol/L (pH 7,4), và 0,1mL dung dịch nuôi cấy vi khuẩn được bổ sung vào ống thử nghiệm chứa 0,1mL chế phẩm đối chứng âm (chỉ riêng DMSO), chất chuyển hóa, hoặc chế phẩm đối chứng dương. Hỗn hợp này được ủ sơ bộ ở 37°C trong 20 phút trong khi lắc. Sau giai đoạn ủ sơ bộ, 2mL top agar (môi trường thạch bề mặt) được bổ sung vào và hỗn hợp này được trộn xoáy và cấy vào đĩa. Hai đĩa được sử dụng cho mỗi lần xử lý. Mỗi đĩa được ủ ở $37 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 48 giờ hoặc lâu hơn và đếm các khuẩn lạc hồi biến. Sau đó, số lượng khuẩn lạc hồi biến trung bình cho mỗi đĩa xử lý được ủ. Việc có hoặc không có tình trạng ức chế tăng trưởng do bất kỳ tác dụng kháng khuẩn nào của vật phẩm thử nghiệm và sự kết tủa của vật phẩm thử nghiệm được quan sát cẩn thận hoặc quan sát bằng kính hiển vi. Kết quả được đánh giá là dương tính nếu số lượng trung bình của các khuẩn lạc hồi biến thể hiện sự gia tăng phụ thuộc vào liều lượng mà đạt gấp 2 lần so với đối chứng âm ở một hoặc nhiều liều. Việc đánh giá dựa trên giá trị trung bình mà không sử dụng phép so sánh số liệu.

Kết quả của thử nghiệm được thể hiện ở bảng dưới đây (bảng 1-1 đến 3-2 và bảng A-1 đến E-2). Nói tóm tắt, chất chuyển hóa 1 đến 3 không có khả năng gây ra đột biến ngược trong bất kỳ chủng vi khuẩn thử nghiệm nào, trong khi chất chuyển hóa A đến E có khả năng gây ra đột biến ngược trong ít nhất một trong số

các chủng vi khuẩn thử nghiệm có và/hoặc không có hỗn hợp S9.

Chất chuyển hóa A có khả năng gây ra đột biến ngược ở chủng vi khuẩn thử nghiệm TA98 và TA1537 với sự có mặt của hỗn hợp S9.

Chất chuyển hóa B có khả năng gây ra đột biến ngược ở chủng vi khuẩn thử nghiệm TA98, TA1537, TA100, và TA1535 với sự có mặt của hỗn hợp S9 và TA1537 khi không có hỗn hợp S9.

Chất chuyển hóa C có khả năng gây ra đột biến ngược ở chủng vi khuẩn thử nghiệm TA98, TA1537, và TA100 với sự có mặt của hỗn hợp S9 và WP2uvrA khi không có hỗn hợp S9.

Chất chuyển hóa D có khả năng gây ra đột biến ngược ở chủng vi khuẩn thử nghiệm TA100 với sự có mặt của hỗn hợp S9 và TA1535 khi không có hỗn hợp S9.

Chất chuyển hóa E có khả năng gây ra đột biến ngược ở chủng vi khuẩn thử nghiệm TA98, TA1537, và TA100 với sự có mặt của hỗn hợp S9.

Bảng 1-1.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 <i>uvrA</i>	
DMSO	(0,1mL)	+	38		14		118		9		18	
Chất chuyển hóa 1	6,9	+	37		13		132		10		18	
	21	+	39		12		132		8		20	
	62	+	40		13		113		9		18	
	185	+	40		13		108	†	10		16	
	556	+	34	*	10	*	128	†	9		18	*
	1667	+	27	*†	9	*†	131	†	10	*†	14	*†
	5000	+	21	*†	4	*†	121	†	7	*†	11	*†
2AA	0,5	+	289		--		--		--		--	
	1	+	--		--		858		--		--	
	2	+	--		135		--		146		--	
	10	+	--		--		--		--		169	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng 1-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)	-	33		10		89		13		20	
Chất chuyển hóa 1	6,9	-	32		8		89		11		17	
	21	-	32		8		87		10		19	
	62	-	31		8		87		9		16	
	185	-	29		9		89		7		17	
	556	-	30		9		80		9		18	
	1667	-	15	*†	5	*†	69	*†	5	*†	15	*†
	5000	-	7	*†	3	*†	47	*†	7	*†	9	*†
AF-2	0,01	-	--		--		404		--		154	
	0,1	-	510		--		--		--		--	
9AA	80	-	--		372		--		--		--	
SA	0,5	-	--		--		--		269		--	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

9AA: 9-Aminoacridin hydroclorua monohydrat

SA: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng 2-1.

Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)	+	38		14		100		9		18	
Chất chuyển hóa 2	6,9	+	35		12		109		8		19	
	21	+	37		13		119		9		19	
	62	+	35		12		118		11		19	
	185	+	36		12		125		9		19	
	556	+	22	*	8	*	115	*†	4	*	17	*
	1667	+	20	*†	0	*†	97	*†	3	*†	14	*†
	5000	+	16	*†	1	*†	92	*†	1	*†	9	*†
2AA	0,5	+	289		--		--		--		--	
	1	+	--		--		687		--		--	
	2	+	--		135		--		146		--	
	10	+	--		--		--		--		169	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng 2-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)	-	33		10		89		13		20	
Chất chuyển hóa 2	6,9	-	30		9		89		9		21	
	21	-	30		8		90		11		16	
	62	-	28		8		87		10		23	
	185	-	28		8		86		8		20	
	556	-	12	*	3	*	6	*	8	*	16	*
	1667	-	9	*†	3	*†	5	*†	0	*†	13	*†
	5000	-	7	*†	2	*†	5	*†	0	*†	8	*†
AF-2	0,01	-	--		--		404		--		154	
	0,1	-	510		--		--		--		--	
9AA	80	-	--		372		--		--		--	
SA	0,5	-	--		--		--		269		--	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

9AA: 9-Aminoacridin hydrochlorua monohydrat

SA: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng 3-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)	-	33		10		89		13		20	
Chất chuyển hóa 3	6,9	-	29		8		88		9		23	
	21	-	28		7		91		11		15	
	62	-	29		8		93		4		23	
	185	-	26		7		92		7		20	
	556	-	24		2	*	59	*	6	*	22	
	1667	-	18	*	3	*	29	*	3	*	19	*
	5000	-	14	*†	2	*†	12	*†	4	*†	14	*†
AF-2	0,01	-	--		--		404		--		154	
	0,1	-	510		--		--		--		--	
9AA	80	-	--		372		--		--		--	
SA	0,5	-	--		--		--		269		--	

--: Không được thử nghiệm

*: Ức chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

9AA: 9-Aminoacridin hydroclorua monohydrat

SA: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng 3-1.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)	Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
			TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)	+	38		14		106		9		18	
Chất chuyển hóa 3	6,9	+	36		13		134		10		22	
	21	+	38		11		123		11		22	
	62	+	38		12		108		10		21	
	185	+	33		12		103		9		21	
	556	+	27		8	*	99		7	*	18	*
	1667	+	25	*†	3	*†	67	*†	4	*†	21	*†
	5000	+	17	*†	1	*†	43	#†	2	*†	19	*†
2AA	0,5	+	289		--		--		--		--	
	1	+	--		--		702		--		--	
	2	+	--		135		--		146		--	
	10	+	--		--		--		--		169	

--: Không được thử nghiệm

*: Ức chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

#: Không thể quan sát được tình trạng của hệ vi khuẩn nền do sự tạo kết tủa.

DMSO: Dimetyl sulfoxit

2AA: 2-Aminoanthracen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng A-1.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		+	36		10		140		10		30
Chất chuyển hóa A	2,3		+	39		14		139		10		31
	6,9		+	42		20		203		15		18
	21		+	52		13		237		14		24
	62		+	47		18		185		11		18
	185		+	49		15 *		151		9		23
	556		+	51		15 *		119		7		32
	1667	†	+	57		19 *		100		7		28
	5000	†	+	88		24 *		98		3		28
B[a]P	5,0		+	396		112		1053		--		--
2AA	2,0		+	--		--		--		332		--
	10,0		+	--		--		--		--		702

--: Không được thử nghiệm

*: Ức chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

B[a]P: Benzo[a]pyren

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng A-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		-	26		8		106		11		25
Chất chuyển hóa A	2,3		-	27		11		99		20		25
	6,9		-	22		13		98		21		27
	21		-	23		11		71		11		22
	62		-	25		7		96		6		21
	185		-	32		6		85		9 *		22
	556		-	21 *		7 *		86 *		5 *		16
	1667	†	-	23 *		6 *		69 *		6 *		18
	5000	†	-	21 *		8 *		82 *		7 *		20
AF-2	0,01		-	--		--		517		--		89
	0,1		-	337		--		--		--		--
ICR-191	1,0		-	--		1448		--		--		--
SAZ	0,5		-	--		--		--		368		--

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

ICR-191: 2-Metoxi-6-clo-9-[3-(2-cloetyl)aminopropylamino]acridin dihydroclorua

SAZ: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng B-1.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		+	23		13		128		11		21
Chất chuyển hóa B	2,3		+	589		65		1338		18		26
	6,9		+	1310		227		2032		32		32
	21		+	1001		180		2016		20		24
	62		+	490		102		2320		21		30
	185		+	268		85 *		1799		15 *		18
	556		+	77 *		0 *		1082 *		7 *		19 *
	1667	†	+	15 *		0 *		182 *		0 *		13 *
	5000	†	+	12 *		0 *		157 *		0 *		12 *
B[a]P	5,0		+	397		87		973		--		--
2AA	2,0		+	--		--		--		308		--
	10,0		+	--		--		--		--		608

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

B[a]P: Benzo[a]pyren

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng B-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		-	23		5		119		13		22
Chất chuyển hóa B	2,3		-	26		17		110		10		20
	6,9		-	27		20		96		18		26
	21		-	28		16		96		12		24
	62		-	32		11		101		15		27
	185		-	17		3 *		75 *		6 *		22
	556		-	12 *		0 *		38 *		0 *		10 *
	1667	†	-	6 *		0 *		27 *		0 *		15 *
	5000	†	-	2 *		0 *		0 *		0 *		7 *
AF-2	0,01		-	--		--		526		--		100
	0,1		-	417		--		--		--		--
ICR-191	1,0		-	--		1435		--		--		--
SAZ	0,5		-	--		--		--		335		--

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

ICR-191: 2-Metoxý-6-clo-9-[3-(2-cloetyl)aminopropylamino]acridin dihydroclorua

SAZ: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng C-1.													
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)		+	33		14		121		13		19	
Chất chuyển hóa C	2,3		+	93		41		553		22		25	
	6,9		+	218		92		1417		21		20	
	21		+	522		157		2888		20		30	
	62		+	484		227		3713		23		24	
	185		+	287		151	*	2889		13	*	20	
	556		+	151	*	54	*	1288	*	7	*	24	
	1667	†	+	61	*	39	*	1576	*	0	*	16	
	5000	†	+	0	*	3	*	1160	*	0	*	6	*
B[a]P	5,0		+	366		95		1058		--		--	
2AA	2,0		+	--		--		--		331		--	
	10,0		+	--		--		--		--		611	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

B[a]P: Benzo[a]pyren

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng C-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		-	26		9		100		10		22
Chất chuyển hóa C	2,3		-	25		9		107		17		24
	6,9		-	32		16		104		13		23
	21		-	21		16		115		19		26
	62		-	21		10		109		11		19
	185		-	20		3 *		93		3 *		13
	556	†	-	19		0 *		62 *		0 *		74
	1667	†	-	6 *		0 *		58 *		0 *		8 *
	5000	†	-	0 *		0 *		40 *		0 *		5 *
AF-2	0,01		-	--		--		488		--		87
	0,1		-	360		--		--		--		--
ICR-191	1,0		-	--		1413		--		--		--
SAZ	0,5		-	--		--		--		403		--

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

ICR-191: 2-Metoxi-6-clo-9-[3-(2-cloetyl)aminopropylamino]acridin dihydroclorua

SAZ: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng D-1.													
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến									
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}	
DMSO	(0,1mL)		+	39		11		118		11		20	
Chất chuyển hóa D	2,3		+	35		13		153		12		34	
	6,9		+	63		13		248		14		39	
	21		+	76		16		506		11		22	
	62		+	75		15	*	630		8		24	*
	185		+	45	*	13	*	380	*	5	*	16	*
	556	†	+	12	*	0	*	82	*	5	*	14	*
	1667	†	+	11	*	0	*	94	*	4	*	9	*
	5000	†	+	0	*	0	*	226	*	4	*	14	*
B[a]P	5,0		+	409		110		1038		--		--	
2AA	2,0		+	--		--		--		261		--	
	10,0		+	--		--		--		--		570	

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

B[a]P: Benzo[a]pyren

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng D-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		-	28		10		89		10		19
Chất chuyển hóa D	2,3		-	31		15		91		15		26
	6,9		-	30		15		101		16		23
	21		-	31		17		93		21		16
	62		-	30		7 *		90		9		14 *
	185		-	13 *		0 *		80		9 *		15 *
	556	†	-	15 *		0 *		59		0 *		10 *
	1667	†	-	8 *		0 *		61		0 *		17 *
	5000	†	-	0 *		0 *		47 *		0 *		6 *
AF-2	0,01		-	--		--		520		--		100
	0,1		-	423		--		--		--		--
ICR-191	1,0		-	--		1096		--		--		--
SAZ	0,5		-	--		--		--		356		--

--: Không được thử nghiệm

*: Ước chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

ICR-191: 2-Metoxi-6-clo-9-[3-(2-cloetyl)aminopropylamino]acridin dihydroclorua

SAZ: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng E-1.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		+	38		12		130		12		30
Chất chuyển hóa E	2,3		+	56		11		449		11		23
	6,9		+	61		15		1035		14		25
	21		+	152		26		2000		19		25
	62		+	194		35		2212		15		35
	185	†	+	85		18	*	722	*	13	*	26
	556	†	+	56		10	*	373	*	6	*	20
	1667	†	+	48	*	19	*	242	*	3	*	19
	5000	†	+	20	*	15	*	75	*	3	*	9
B[a]P	5,0		+	333		92		1070		--		--
2AA	2,0		+	--		--		--		349		--
	10,0		+	--		--		--		--		643

--: Không được thử nghiệm

*: Ức chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

B[a]P: Benzo[a]pyren

2AA: 2-Aminoanthraxen

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

Bảng E-2.												
Vật phẩm thử nghiệm	Liều (µg/đĩa)		Hỗn hợp S9	Số lượng khuẩn lạc hồi biến								
				TA98		TA1537		TA100		TA1535		WP2 _{uvrA}
DMSO	(0,1mL)		-	21		12		117		11		20
Chất chuyển hóa E	2,3		-	18		9		130		12		21
	6,9		-	23		9		127		17		18
	21		-	18		11		136		18		18
	62		-	20		9 *		113		14 *		20
	185	†	-	22		4 *		103 *		14 *		20
	556	†	-	20		6 *		88 *		6 *		17
	1667	†	-	17 *		5 *		79 *		6 *		13
	5000	†	-	3 *		2 *		55 *		4 *		8
AF-2	0,01		-	--		--		525		--		79
	0,1		-	337		--		--		--		--
ICR-191	1,0		-	--		1397		--		--		--
SAZ	0,5		-	--		--		--		328		--

--: Không được thử nghiệm

*: Ức chế tăng trưởng

†: Tạo kết tủa

DMSO: Dimetyl sulfoxit

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamit

ICR-191: 2-Metoxi-6-clo-9-[3-(2-cloetyl)aminopropylamino]acridin dihydroclorua

SAZ: Natri azit

Số lượng khuẩn lạc hồi biến thể hiện số lượng trung bình của mỗi đĩa.

[Ví dụ bào chế]

Ví dụ bào chế của hợp chất này bao gồm, ví dụ, các chế phẩm sau. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ bào chế này.

Ví dụ bào chế 1 (Bào chế viên nang)

(1)	Hợp chất theo ví dụ 1	30 mg
(2)	Xenluloza vi tinh thể	10 mg
(3)	Lactoza	19 mg
(4)	Magie stearat	1 mg

Các thành phần (1), (2), (3), và (4) được trộn để đưa vào viên nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (Bào chế viên nén)

(1)	Hợp chất theo ví dụ 1	10 g
(2)	Lactoza	50 g
(3)	Tinh bột ngô	15 g
(4)	Canxi carmelloza	44 g
(5)	Magie stearat	1 g

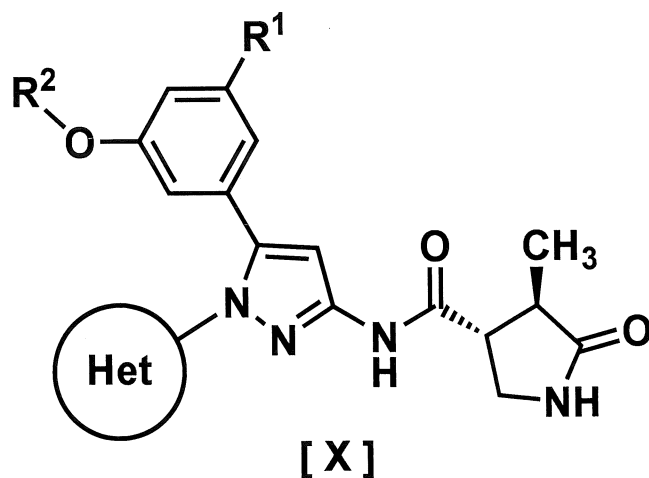
Lượng tổng của các thành phần (1), (2), và (3) và 30g thành phần (4) được kết hợp với nước, làm khô trong chân không, và sau đó nghiền. Hạt tạo thành được trộn với 14g thành phần (4) và 1g thành phần (5), và được nén bằng tạo viên nén. Theo cách này, thu được 1000 viên nén chứa 10 mg hợp chất theo ví dụ 1 cho mỗi viên nén.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất có công thức [X] hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế SGLT1 và do đó có thể hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau mà mong đợi được cải thiện bằng cách điều chỉnh hoạt tính SGLT1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức [X]:



trong đó R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là C_{1-6} alkyl hoặc halo- C_{1-6} alkyl;

vòng Het là:

(1) pyridyl được thế bằng R^3 ; hoặc

(2) pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, tùy ý được thế bằng R^4 ;

R^3 là xyno, halogen, hoặc halo- C_{1-3} alkyl;

R^4 là halogen, hydroxy, C_{1-3} alkyl, halo- C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc $-N(R^5)(R^6)$;

và

mỗi R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc C_{1-3} alkyl, hoặc muối được dụng của nó.

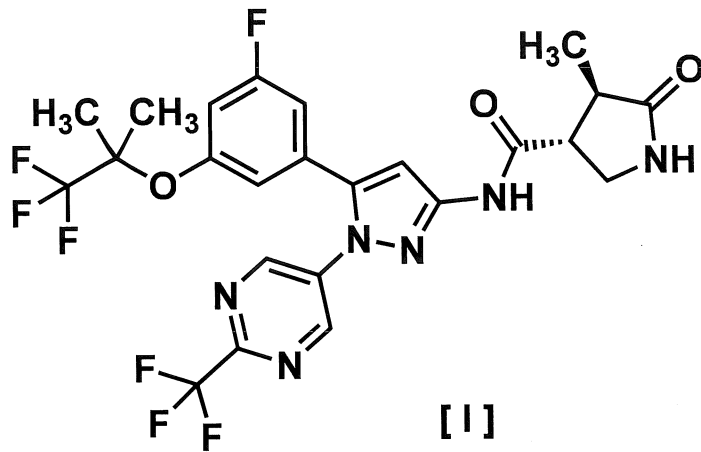
2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R^1 là halogen.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^2 là halo- C_{1-6} alkyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng Het là pyridyl được thế bằng R^3 .

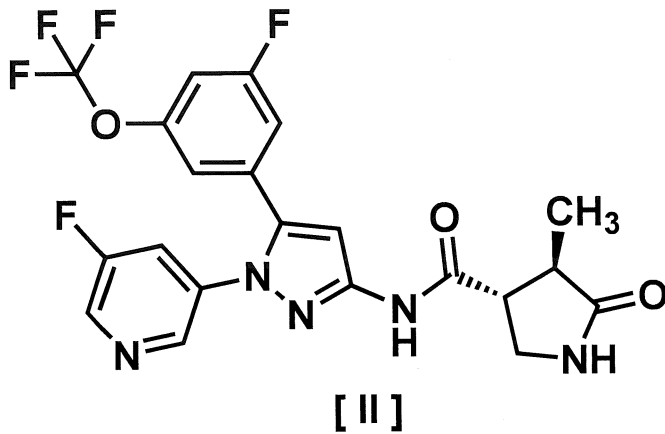
5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó vòng Het là pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyridazinyl, tùy ý được thế bằng R^4 .

6. Hợp chất có công thức [I]:



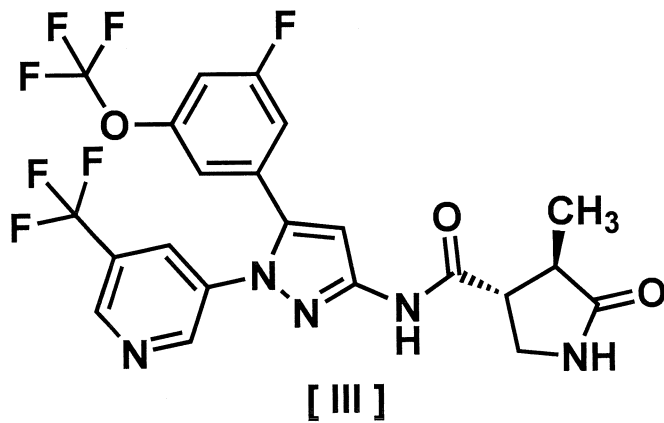
hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất có công thức [II]:



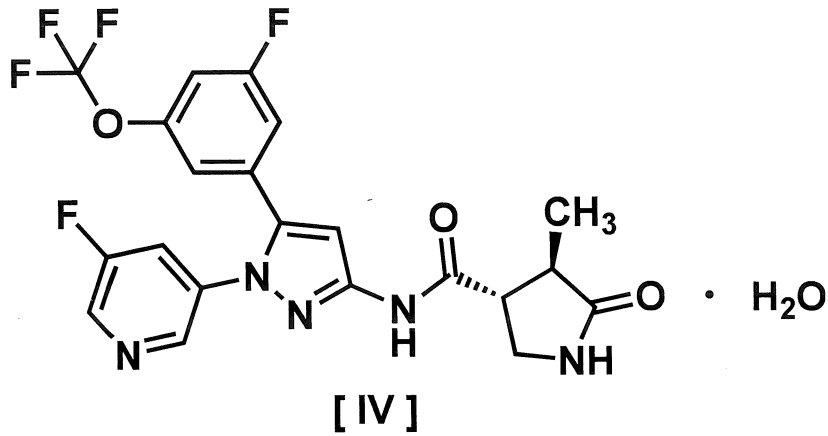
hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất có công thức [III]:



hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất có công thức [IV]:



hoặc muối được dụng của nó.

10. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và chất mang được dụng.

11. Chế phẩm ức chế SGLT1 chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.

12. Thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.